

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

POUR

N°
311

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par René MARTIN

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

Né à Paris, le 14 Octobre 1898.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DE

L'ÉTIOLOGIE DE LA SCARLATINE

*Action des produits scarlatineux filtrés
sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux.*

(APERÇU THÉORIQUE ET PRATIQUE)

PRÉSIDENT : M. PIERRE NOBÉCOURT, Professeur.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses
parties de l'Enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1927

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

311

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par **René MARTIN**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

Né à Paris, le 14 Octobre 1898.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DE

L'ÉTIOLOGIE DE LA SCARLATINE

Action des produits scarlatineux filtrés

[sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux.]

(APERÇU THÉORIQUE ET PRATIQUE)

PRÉSIDENT : M. PIERRE NOBÉCOURT, Professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen. Professeurs

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale.
Physiologie
Physique médicale.
Chimie organique et chimie générale
Bactériologie.
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale.
Anatomie pathologique.
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée.

M. ROGER.
MM.
NICOLAS.
CUNEO.
ROGER.
STROHL.
DESCREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
MARCEL LABBÉ.
SICARD.
LECENE.
ROUSSY.
PRENANT.
TIFFENEAU.
N.
LÉON BERNARD.
BALHAZARD.
MENETRIER.
RATHERY.
CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
WIDAL.
MARFAN.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
JEANSEUNE.
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
HARTMANN.
LEJARS.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
VAQUEZ.
SEBILEAU.
DUVAL.
SERGENT.
ROUVIERE
BRANCA.



Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique.
Clinique des maladies des voies urinaires

Clinique d'accouchements.

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique.
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique.
Professeur sans chaire
Professeur sans chaire

Agrévés en exercice :

MM. ABRAMI	MM. CLERC	MM. HOVELACQUE	MM. MOURE
AUBERTIN	DEBRÉ	HUTINEL	MULON
BASSET	I. DE JONG	JOYEUX	PHILIBERT
BAUDOUIN	DOGNON	HENRI LABBÉ	QUENU
BINET	DONZELOT	LARDENNOIS	Ch. RICHET fils
BLANCHETIÈRE	DUVOIR	LEMAITRE	SEZARY
BROCQ	ECALLE	LEVY-SOLAL	VALLERY-RADOT
BRUL	FISSINGER	LHERMITTE	(Pasteur)
CADENAT	GARNIER	LIAN	VAUDESCAL
CHABROL	GATELLIER	MATHIEU	VELTER
CHAMPY	HARVIER	METZGER	VERNE
CHIRAY	HEITZ-BOYER	MONDOR	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE NOBÉCOURT

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Témoignage respectueux de mon attachement
et de ma reconnaissance.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'HOPITAL COCHIN

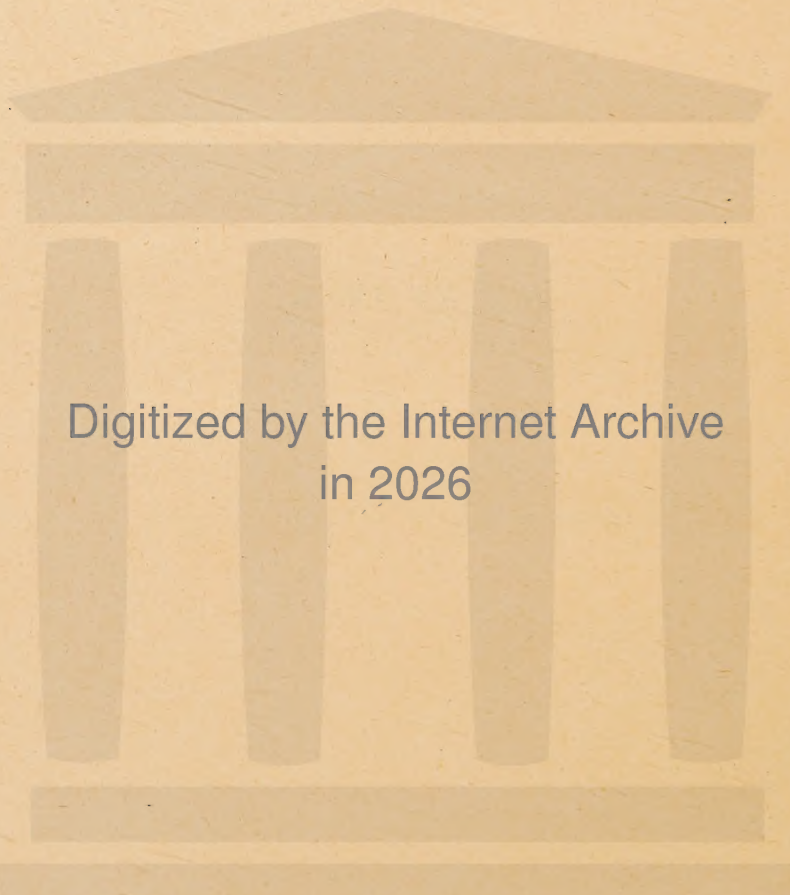
MEMBRE DE L'INSTITUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

GRAND OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui m'a donné sans cesse les preuves multiples
de sa bienveillance. En témoignage de ma grati-
tude et de ma profonde admiration.*

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547903_0086

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

- M. LE PROFESSEUR WIDAL (1919-1920).
- M. LE DOCTEUR ARROU (1920).
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. JOUSSET (1920-1921).

EXTERNAT

- M. LE DOCTEUR ROBINEAU (1924-1922).

INTERNAT PROVISOIRE

- M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT (1922).

INTERNAT

- M. LE DOCTEUR O. CROUZON (1923-1924).
- M. LE PROFESSEUR JEANSELME (1924-1925).
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ I.-S. DE JONG (1924-1925).
- M. LE PROFESSEUR WIDAL (1925-1926).
- M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT (1926-1927).

A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS ABRAMI, BINET, BRULÉ,
GOUGEROT, JEAN HUTINEL, PASTEUR VALLERY-
RADOT.

A MM. LES DOCTEURS RENÉ BÉNARD, GAUTIER, DE GENNES,
JACQUET, MAY, MOREAU, TIXIER, MÉDECINS DES
HOPITAUX.

A M. LE DOCTEUR VURPAS, MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE.

A MM. LES DOCTEURS JOLTRAIN, LE BASSER, OBERLIN.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MM. LES DOCTEURS VEILLON, SALIMBENI, ABBÉ MAUMUS,
A. PETTIT, DARRÉ, LOISEAU, DUMAS, DUJARRIC
DE LA RIVIÈRE.

INTRODUCTION

La nature streptococcique de la scarlatine, déjà soutenue par Bergé, fut remise en honneur ces dernières années par les travaux de G.-F. et G.-H. Dick. Les intéressantes publications de ces auteurs américains suscitèrent, tant en France qu'à l'étranger, de nombreuses recherches, qui firent de l'étiologie de la scarlatine une des questions les plus intéressantes et les plus discutées.

Tous les travailleurs qui s'attachèrent à ce sujet pour soutenir ou combattre la nature streptococcique de cette fièvre éruptive ont surtout étudié : la reproduction expérimentale de l'affection, la réaction de Dick, les résultats obtenus par la vaccinothérapie et la sérothérapie antiscarlatineuse. L'agglutination du streptocoque par le sérum de convalescent de scarlatine fut par contre moins approfondie et les quelques résultats publiés sur ce point précis sont des plus contradictoires.

Aussi, avons-nous plus particulièrement travaillé cette question qui nous a mis à même, lorsque parut l'intéressante communication de Cantacuzène et de O. Bonciu sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux cultivés en présence de produits scarlatineux filtrés, d'en reprendre l'étude et de tâcher d'en préciser la portée théorique et pratique.

La partie bactériologique de ce travail nous fut facilitée par

notre Père, le D^r Louis Martin, qui mit à notre disposition son laboratoire de l'Institut Pasteur.

La partie clinique nous fut rendue relativement aisée grâce à notre Maître, M. le Professeur Nobécourt qui, au cours de notre dernière année d'internat, voulut bien nous confier le pavillon de la scarlatine. Qu'il nous soit permis de le remercier de l'attention bienveillante qu'il nous a toujours témoignée.

Nous tenons aussi à remercier :

M. le Professeur Cantacuzène de l'accueil qu'il nous a réservé et de l'intérêt qu'il nous a montré.

MM. les D^{rs} Salimbeni et Loiseau, qui ne cessèrent jamais de nous prodiguer de précieux conseils.

Nous assurons enfin notre excellent collègue et ami Albert Laffaille de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée dans nos recherches bactériologiques.

HISTORIQUE

Le caractère épidémique et contagieux de la scarlatine n'avait pas été sans frapper les anciens auteurs. Ils attribuaient la maladie à l'invasion de l'organisme par un miasme qui, émané des malades, était susceptible de se répandre à distance et de s'introduire dans le sang des individus exposés directement ou indirectement à la contagion. Aussi, nombreux furent les travailleurs qui dès les premières découvertes de la bactériologie, supposèrent à la fièvre scarlatine un microbe spécifique et s'attachèrent à le déceler.

La fréquence de l'association du streptocoque à la scarlatine ne tarda pas à frapper les chercheurs.

Lœffler, le premier en 1884, puis, Heubner et Bardt, Marmoreck, Fraenkel et Freudenberg, Babes, Crook, Raskin, Wurtz et Bourges, Marignac et d'Espins signalèrent la présence de streptocoques au cours des manifestations cliniques de la scarlatine (angine ou infection secondaire).

Mais alors que la plupart de ces auteurs niaient le rôle spécifique du streptocoque dans l'étiologie de la scarlatine, Bergé, dans une thèse mémorable, vint soutenir que le streptocoque était non pas un germe d'infection secondaire, mais bien l'agent de la maladie.

Dès 1895, il écrivait :

« 1° La scarlatine ordinaire est une affection locale des amygdales. Il y a lieu d'admettre que l'éruption scarlati-

« neuse (exanthème et énanthème) est le résultat d'une
« action toxique érythémogène exercée par les poisons micro-
« biens sécrétés au niveau des amydales infectées.

« 2°. L'agent pathogène de la scarlatine est le strepto-
« coque dans une de ses modalités virulentes. »

Malgré l'ensemble important d'arguments apportés par Bergé en faveur de son hypothèse, les discussions sur le rôle étiologique du streptocoque se poursuivirent. De nombreux auteurs, Besredka et Dopter, entre autres, se refusèrent à admettre que le streptocoque pût jouer un rôle étiologique quelconque dans la scarlatine.

Moser (1902) préparant un sérum antiscarlatineux spécifique en immunisant des chevaux avec des cultures vivantes de streptocoques, isolés du sang du cœur de scarlatines mortelles, n'arrive pas malgré les bons résultats obtenus à faire prendre en considération par les bactériologistes les chaînettes si souvent rencontrées dans la gorge et le sang des scarlatineux.

Aussi, ne devons-nous pas nous étonner d'avoir vu accueillir avec un certain enthousiasme les premières communications de Di Cristina (1921) reprises par Caronia et Sindoni (1923) qui décrivaient comme agent de la scarlatine un diplocoque anaérobie, cultivable en milieux catalyseurs, isolé de la gorge, du sang, du liquide céphalo-rachidien et de la moelle osseuse de scarlatineux.

Ce germe pouvait reproduire chez l'animal une maladie expérimentale rappelant la scarlatine et par ailleurs paraissait répondre aux lois de Koch. Les résultats de l'école italienne semblaient venir réduire à néant le rôle étiologique du streptocoque dans la scarlatine, lorsque deux auteurs américains, G.-F. et G.-H. Dick, reprenant la thèse de Bergé, vinrent par leurs travaux remettre tout en question.

Ces savants tendent à démontrer le rapport étroit qui

existe entre la scarlatine et un streptocoque hémolytique isolé de la gorge d'un scarlatineux. Ils appuient leurs opinions sur les faits suivants :

1° Reproduction expérimentale de la scarlatine chez l'homme ;

2° Mise en évidence d'une toxine soluble sécrétée par le streptocoque et qui jouit des propriétés suivantes :

a) Injectée dans le derme, elle provoque une réaction qui est positive (rougeur et œdème) chez des sujets qui n'ont pas l'immunité, et négative chez ceux qui ont eu la scarlatine ou en sont convalescents. Cette réaction est empêchée quand on mêle à la toxine du sérum de convalescents ou d'anciens scarlatineux.

b) Diluée, elle est susceptible de vacciner contre la scarlatine.

c) Injectée au cheval elle permet la préparation d'un sérum antitoxique auquel l'école américaine attribue les propriétés d'un sérum thérapeutique.

Ce sérum thérapeutique mélangé à la toxine neutralise cette dernière et le mélange ne détermine plus en injections intradermiques une réaction positive chez les sujets non immunisés.

Ces travaux repris en Amérique ne tardèrent pas à être confirmés par de nombreux auteurs.

Dochez et Scherman furent les premiers à croire à la spécificité d'un type particulier de streptocoque hémolytique *streptococcus scarlatinæ* attribuant la scarlatine à une angine à streptocoque avec diffusion de toxines dans le sang et les tissus. Ils préparèrent un sérum antitoxique qui, entre autres propriétés, produisait le phénomène d'extinction de Schultz Charlton, comme le sérum de convalescents de scarlatine.

Puis, ce furent de très nombreux travaux américains parmi lesquels nous mentionnerons ceux de Zingher, Gatwood,

Stevens, Franklin, Franck, Edwards, etc., qui vinrent confirmer la théorie de Dick.

En France, Debré, Paraf, Lamy et Bonnet, Zoeller ont par leurs études confirmé dans leurs grandes lignes l'hypothèse des auteurs américains.

Charles Nicolle, Conseil et Durand (1926), en reproduisant expérimentalement chez l'homme la scarlatine avec un streptocoque isolé d'une angine scarlatineuse et repiqué quatre fois avant d'être employé, apportèrent un fait de plus en faveur de l'origine streptococcique de la scarlatine.

De ces travaux se dégagent de très nombreux arguments qui plaident en faveur du streptocoque comme agent de la scarlatine.

Mais ces streptocoques scarlatineux sont-ils agglutinés spécifiquement par un sérum de convalescent de scarlatine ?

On sait toute l'importance qu'on attache aujourd'hui à l'agglutination pour déterminer la spécificité d'un germe. Aussi, bien avant les travaux de Dick, nombreux furent les auteurs qui, étudiant le rôle joué par le streptocoque dans l'étiologie de la scarlatine, recherchèrent dans la séro-agglutination la preuve de la spécificité de ce germe.

Pendant de longues années, les résultats obtenus furent discordants et le plus souvent négatifs; ces échecs semblent être dus surtout à une difficulté de technique. Depuis que Van de Velde en 1897 étudia l'agglutinabilité du streptocoque tous les auteurs ne cessèrent de regretter les causes d'erreur si fréquentes qui se trouvent à la base de cette agglutination, ce qui permit de dire à Besredka que l'agglutination du streptocoque ne se prêtait guère à une « grande précision ».

En 1919, Dochez, Avery et Lancefield mettant au point une technique précise d'agglutination des streptocoques firent faire un grand pas à la question, réduisant au minimum les causes d'erreurs. Cette nouvelle méthode

appliquée depuis lors permit d'apporter des résultats dans l'ensemble beaucoup plus concluants.

En 1920, Tunnici Cliff soutenait que l'agglutination du streptocoque était suffisamment spécifique pour aider au diagnostic de la scarlatine.

La même année Dochez et Bliss constatèrent que les streptocoques hémolytiques trouvés dans la gorge des scarlatineux pouvaient être facilement distingués des autres streptocoques par la séro-agglutination.

Dochez et Scherman ayant isolé des streptocoques dans la scarlatine sélectionnèrent à l'aide de la séro-agglutination des races de streptocoques qui, injectées aux chevaux, permirent d'obtenir un sérum spécifique capable d'éteindre en intradermo-réaction l'érythème scarlatiniforme.

Cependant, les streptocoques isolés de la gorge d'un scarlatineux ne sont pas toujours agglutinés par le sérum de convalescent; Stevens et Dochez n'ont trouvé une agglutination positive que dans 75 à 80 p. 100 des cas.

Herold, Tunnici Cliff en 1924 décrivirent une agglutination spécifique du streptocoque scarlatineux par le sérum de convalescents concentré.

Enfin O. Bonciu en 1926 vint montrer que les streptocoques isolés de la gorge de scarlatineux et non agglutinés par le sérum de convalescents appartenaient au type « viridans » et conclut que tous les streptocoques hémolytiques présentant les caractères du streptococcus scarlatinae sont agglutinés par le sérum de convalescents.

Des réserves ont cependant été faites sur la spécificité de cette réaction d'agglutination en particulier par les Dick et Bliss qui ne lui attribuent qu'un rôle secondaire dans l'identification du streptocoque de la scarlatine.

Pénétré de l'importance de la séro-agglutination pour l'identification d'un microbe, nous nous sommes particuliè-

ment attaché à étudier cette réaction au cours de la scarlatine. Ayant pu obtenir une souche à streptocoque scarlatineux de Dick nous commençons à étudier son agglutinabilité par le sérum de convalescents de scarlatine quand parut l'intéressante communication de Cantacuzène et G. Bonciu sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux cultivés en présence de produits scarlatineux filtrés. Tout en poursuivant nos premières expériences nous avons entrepris d'étudier le phénomène décrit par ces auteurs et tout en le confirmant nous avons pu en étendre la portée. Ce sont les résultats de nos investigations que nous allons rapporter.

*
* * *

Au cours de ce travail, après avoir rapporté les résultats de nos expériences sur :

L'agglutinabilité des streptocoques de Dick par le sérum de convalescents de scarlatineux ;

L'agglutinabilité des streptocoques isolés de la gorge de scarlatineux par le sérum de convalescent ;
nous étudierons plus particulièrement l'action de produits de scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité de streptocoques non scarlatineux et divers autres germes et essaierons d'en dégager la portée théorique et pratique.

TECHNIQUE

L'agglutination des streptocoques est une opération délicate. Il est de notion courante que les cultures de streptocoques en milieu solide ne donnent émulsionnées en eau physiologique que des suspensions microbiennes grumeleuses et impropres à toute agglutination. Il faut donc avoir recours à une technique spéciale.

Aussi commencerons-nous par décrire la technique que nous avons employée, inspirée de celle de Dochez, Avery et Lancefield, et qui à l'heure actuelle, adoptée par de très nombreux bactériologistes, est celle qui donne les résultats les plus précis et les plus constants.

Dans ses grandes lignes, cette technique consiste à cultiver le streptocoque dans un milieu liquide spécial, à centrifuger la culture et à émulsionner le culot de centrifugation dans de l'eau salée.

MILIEU.

Le milieu liquide dans lequel on cultive les streptocoques n'est pas indifférent. Il faut un milieu permettant à ce microbe de se développer rapidement sans devenir grumeleux. Parfois, ces conditions sont remplies par le bouillon Martin. Il n'en est pas toujours ainsi; souvent les streptocoques poussent dans ce milieu, en donnant le long des parois et dans le fond du tube des dépôts grumeleux qui ne se dissolvent pas, même lorsqu'on agite le tube.

Dans ces cas, on devra ensemer le streptocoque sur bouillon phosphaté de Dochez, Avery et Lancefield (1).

Les streptocoques ainsi cultivés après vingt-quatre heures d'étuve à 37° troublent fortement et uniformément le milieu qui reste homogène.

D'autres poussent en donnant lors des premiers repiquages une culture grumeleuse, puis après un entraînement plus ou moins long fournissent des cultures homogènes.

D'autres enfin donnent toujours des cultures grumeleuses.

Il est très important d'avoir une culture parfaitement homogène si l'on veut par la suite avoir une émulsion parfaite.

EMULSION.

L'émulsion est préparée ainsi : on centrifuge une culture de vingt-quatre heures. Le culot repris avec soin est émulsionné dans un volume d'eau physiologique (2) égal à celui du liquide décanté. Cette opération est répétée une seconde, puis une troisième fois. On laisse reposer pendant vingt-quatre heures, à la température du laboratoire ou à la glacière, l'émulsion obtenue par reprise du culot de la troisième centrifugation, et on ne prélève pour l'agglutination que la portion supérieure de l'émulsion, qui constitue une émulsion homogène et stable de streptocoques.

Cette technique employée par Cantacuzène, Durand et Sédallian et par nous diffère donc légèrement de celle de

(1) Ce bouillon se prépare comme suit : mettre 500 grammes de viande de bœuf haché à macérer pendant vingt-quatre heures à la glacière dans un litre d'eau, exprimer, puis faire bouillir pendant trente minutes, filtrer sur papier filtre, remplacer par l'eau distillée la perte due à l'évaporation. Ajouter 10 grammes de peptone et 2 grammes de phosphate de soude par litre. Faire bouillir vingt minutes, ajuster le pH à 7,6, stériliser à 115° pendant une heure.

(2) L'eau salée à 9 p. 1.000 donne souvent des agglutinations plus fortes que l'eau physiologique habituelle à 7 p. 1.000.

Dochez. Alvery et Lancefield, qui reprennent le culot de centrifugation dans du bouillon phosphaté.

AGGLUTINATION.

Les taux d'agglutination que nous avons recherchés sont 1 p. 100, 1 p. 200, 1 p. 500, 1 p. 750, 1 p. 1.000, 1 p. 1.500, 1 p. 2.000.

L'agglutination qui, dans certains cas, apparaît très rapidement en quelques minutes, ne se manifeste en général qu'après six à huit heures de séjour à l'étuve à 37°.

Nous n'avons tenu compte que des agglutinations apparues en moins de douze heures.

L'agglutination très fortement positive est marquée + + + quand les microbes se réunissent en gros grumeaux qui tombent rapidement dans le fond du tube.

Elle est marquée + + quand les grumeaux visibles nettement à l'œil nu n'ont pas tendance à se rassembler au fond du tube et restent en suspension dans le liquide.

Elle est marquée + lorsqu'il existe un très fin piqueté du liquide, visible seulement en examinant le tube sous une incidence lumineuse favorable ; l'examen à la loupe par comparaison avec le tube témoin venant lever tous les doutes.

Enfin, $\pm$ certaines agglutinations limites douteuses.

CAUSES D'ERREUR.

Parfois, nous avons remarqué que des émulsions parfaitement stables donnaient lieu à des agglutinations spontanées aussitôt réparties dans les tubes à agglutination, le tube témoin agglutinant lui aussi.

Ces agglutinations spontanées, nous avons pu le vérifier maintes fois, provenaient uniquement soit de l'eau physiolo-

gique, soit de la qualité de la verrerie employée. Il nous paraît particulièrement important de n'employer :

1° Qu'une eau salée récemment préparée, très propre, neutre et titrant au moins 8 pour 1.000 de NaCl;

2° Qu'une verrerie soigneusement lavée (après un séjour de vingt-quatre heures dans l'eau acidulée, les tubes après avoir été rincés sont maintenus pendant quarante-huit heures dans de l'eau distillée parfaitement neutre ; après séchage, les tubes sont flambés au four Pasteur).

Depuis que nous avons observé ces précautions, les causes d'erreur sont devenues sinon nulles, du moins très rares.

Cette technique, qui donne des résultats très constants, présente cependant l'inconvénient de nécessiter des manipulations délicates et longues qui la rendent peu pratique.

TECHNIQUE SIMPLIFIÉE.

Ayant remarqué que les cultures en bouillon phosphaté étaient le plus souvent très homogènes, nous nous sommes demandé si l'on ne pourrait pas se servir comme émulsion de la culture microbienne. Cette méthode a l'avantage d'être beaucoup plus simple, de supprimer de nombreuses manipulations et de ne demander que quelques minutes, alors que la première décrite nécessite un temps minimum de vingt-quatre heures.

Les expériences entreprises ont montré que les résultats obtenus avec les deux techniques concordent lorsqu'il s'agit de taux d'agglutination relativement faible, ils deviennent discordants à mesure que l'on s'élève dans l'échelle des agglutinations. L'émulsion obtenue par centrifugation donnant les résultats les plus sensibles et les plus précis. Aussi, malgré la facilité de cette seconde méthode, il nous paraît préférable de recourir à la technique de Cantacuzène.

AGGLUTINABILITÉ DU STREPTOCOCCUS SCARLATINÆ PAR LE SÉRUM DE CONVALESCENT DE SCARLATINE

Nous avons tout d'abord recherché comment se comportait au point de vue de son agglutinabilité un streptocoque « souche Dick » (1) mis en présence de sérum de convalescent de scarlatine.

Nos expériences ont porté sur 11 sérums. Dans le tableau I, nous avons groupé les résultats obtenus :

Le streptocoque souche Dick a donc toujours été agglutiné à des taux élevés par les sérums de convalescents: il n'a pas été agglutiné par un sérum de typhique.

Les sérums de scarlatineux semblent présenter un pouvoir agglutinant élevé à partir du dix-huitième jour de la scarlatine. Des sérums plus jeunes donnent des agglutinations moins élevées. Le sérum 3 provenant d'un scarlatineux de dix-sept jours agglutinait le streptocoque de Dick jusqu'à 1 p. 500, le sérum 8 provenant d'un malade au dixième jour de scarlatine n'a agglutiné que d'une façon faible (1 p. 100 et 1 p. 200); il en fut de même du sérum 11 (malade au huitième jour).

Ce sérum 11, par la suite, a donné des agglutinations

(1) Souche qui nous a été gracieusement envoyée par G.-F. Dick et G.-H. Dick.

fortes à partir du quatorzième et surtout du vingt-troisième jour.

Les sérums prélevés chez des malades en pleine convalescence : trente-neuvième jour (sérum 1'), trente-sixième jour (sérum 5'), trente-cinquième jour (sérum 10), semblent sensi-

TABLEAU I.

SÉRUMS épurés	JOUR de la scarlatine lors du prélèvement du sérum	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
		$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
1 . . .	29 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0
1' . . .	39 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	0
2 . . .	35 ^e	+++	+++	++	+++	++	++	++	0
3 . . .	17 ^e	++	++	+	±	0	0	0	0
3' . . .	24 ^e	+++	+++	+++	+++	++	++	+	0
4 . . .	29 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0
5 . . .	18 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0
5' . . .	36 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	0
6 . . .	24 ^e	±	+++	++	++	+++	+++	+++	0
7 . . .	18 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+	0	0
8 . . .	10 ^e	+	+	±	0	0	0	0	0
8' . . .	30 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+	0	0
9 . . .	30 ^e	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	0
10 . . .	35 ^e	+++	+	+++	++	++	+++	++	0
11 . . .	8 ^e	+	+	0	0	0	0	0	0
11' . . .	14 ^e	+++	+++	+++	+++	+	+	0	0
11'' . . .	23 ^e	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	0
Typhique . . .	16 ^e	±	0	0	0	0	0	0	0

blement aussi agglutinants que des sérums provenant de scarlatineux au vingt-cinquième jour, quelle que soit la gravité de la scarlatine.

Lorsque les sérums sont prélevés d'une façon bien aseptique, mis en ampoules fermées à la lampe et gardés à la glacière, ils conservent intégralement leur pouvoir agglutinant, et dans des expériences ultérieures, nous avons constaté que les sérums âgés de deux à trois mois étaient sensiblement aussi actifs que des sérums fraîchement recueillis.

Avec tous ces sérums, nous avons pratiqué la réaction de Schultz Charlton. Tous, sauf les sérums 8 et 11, ont déterminé, injectés dans le derme, l'extinction locale de l'érythème scarlatineux (1). Il semble donc que les agglutinines et les anticorps susceptibles de produire le phénomène d'extinction apparaissent sensiblement vers la même date (2).

Il résulte donc de cette première expérience :

1° *Que les streptocoques de Dick ont été toujours agglutinés à des taux élevés par les sérums de convalescents, lorsqu'il s'agissait d'un sérum de malades ayant doublé le cap du seizième jour;*

2° *Que les sérums provenant de malades dont la scarlatine date de moins de dix jours ne possèdent pas de propriétés agglutinantes pour les streptocoques de Dick;*

3° *Qu'un sérum trop jeune pour posséder des agglutinines ne détermine pas le phénomène d'extinction.*

(1) MM. R. Debré et M. Lamy, *C. R. Soc. de Biologie*, n° 11, 1927, tout récemment ont constaté que l'apparition de l'antitoxine dans le sérum était relativement fixe et se produisait le plus souvent vers le quatorzième jour.

(2) MM. Zoeller et Meersseman, *C. R. Soc. de Biologie*, n° 11, 1927, étudiant les rapports du virage de la réaction de Dick avec l'apparition du pouvoir agglutinant, concluent que les deux phénomènes évoluent généralement, mais non toujours, d'une façon parallèle.

**AGGLUTINABILITÉ DE STREPTOCOQUES
PROVENANT D'ANGINES SCARLATINEUSES
PAR LE SÉRUM DE CONVALESCENT DE SCARLATINE**

Nos expériences ont porté sur 8 streptocoques isolés de la gorge de scarlatineux à la phase fébrile.

Nous avons recherché l'agglutinabilité de ces streptocoques par un sérum de convalescents antérieurement éprouvé, vis-à-vis du streptocoque de Dick.

Sur 8 streptocoques isolés de la gorge de scarlatineux, 6 ont été agglutinés à des taux supérieurs à 1 p. 1.000 et atteignant quatre fois 1 p. 2.000. Les agglutinations à ces taux élevés étaient pourtant moins nettes que celles obtenues avec le streptocoque de Dick.

Avec un streptocoque provenant du malade 4 nous n'avons jamais pu obtenir, même en l'entraînant sur bouillon phosphaté, une émulsion homogène et, par suite, nous n'avons pu rechercher son agglutinabilité.

Le streptocoque (malade 9) provenant d'une scarlatine fruste avec angine discrète, mis en présence du sérum 4 à des taux convenables, a présenté une agglutination très faible de 1 p. 100. Ce streptocoque n'était nullement hémolytique et ce cas est à rapprocher des expériences de O. Bonciu qui, sur 20 gorges de scarlatine examinées, a trouvé chez deux malades un streptocoque « viridans » qui n'était agglutiné

qu'à des taux très bas par les sérums de scarlatineux convalescents.

Poussant plus loin nos investigations, nous avons pu constater que les streptocoques agglutinables étaient hémolytiques et présentaient les caractères cultureux du streptocoque de Dick.

L'examen du tableau fait ressortir enfin nettement certains

TABLEAU II.

MALADES	JOUR du prélèvement	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION						
			$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
1	4 ^e	2	+++	++++	++++	++	++	++	0
	7 ^e	1	++++	++	++	++	+	0	0
2	2 ^e	3	++++	++	++	++	+	+	»
4	3 ^e	»	»	»	»	»	»	»	+++
6	5 ^e	1	++++	++++	++++	++	+	+	0
7	2 ^e	2	++++	++	++	++	+	+	0
9	3 ^e	4	+	0	0	0	0	0	0
10	3 ^e	4	++++	++	++	++	0	0	0
12	4 ^e	5	0	++++	++++	++	++	0	0

« trous » de l'agglutination déjà signalés par Durand et Sédallian dans leur travail si complet sur les streptocoques. Le streptocoque provenant du malade 12 à 1 p. 100 n'était nullement agglutiné par le sérum 5, alors qu'à 1 p. 200 et aux taux supérieurs l'agglutination était nette. C'est un fait que nous avons remarqué assez fréquemment. Chose curieuse, ces « trous » se rencontrent surtout à des taux bas : 1 p. 100, 1 p. 200, 1 p. 500 et sont exceptionnels au-dessus.

Ces quelques expériences confirment la notion bien classique aujourd'hui :

1° *Que des streptocoques sont retrouvés toujours dans la gorge des scarlatineux;*

2° *Que seuls les streptocoques hémolytiques isolés de la gorge de scarlatineux sont agglutinés par le sérum de convalescent.*

Dans l'ensemble, ces expériences, qui montrent que les streptocoques hémolytiques isolés d'une angine scarlatineuse sont agglutinés par le sérum de convalescents, paraissent *a priori* venir renforcer la théorie du streptocoque agent de la scarlatine.

Ce fait ne peut pourtant être admis sans discussion ; tout le monde, en effet, a présent à l'esprit l'exemple du proteus X 19 qui est agglutiné par un sérum de malade atteint de typhus exanthématique et qui n'est pourtant pas l'agent de cette infection.

Ce streptocoque, dit scarlatineux, ne serait-il pas le vecteur d'un produit inconnu qui lui conférerait des propriétés spécifiques ?

C'est là une opinion émise par différents auteurs et en faveur de laquelle récemment Cantacuzène et O. Bonciu ont apporté un argument digne de considération en montrant l'action modificatrice que possèdent les produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité de streptocoques non scarlatineux.

Nous étant attaché à reprendre cette étude, nous allons maintenant exposer le résultat de nos investigations.

ACTION DE PRODUITS SCARLATINEUX FILTRÉS SUR L'AGGLUTINABILITÉ DES STREPTOCOQUES NON SCARLATINEUX

LE PHÉNOMÈNE DE CANTACUZÈNE.

Cantacuzène et O. Bonciu, dans une communication à l'Académie des Sciences, après avoir constaté que des streptocoques hémolytiques isolés de la gorge et du sang de malades atteints de scarlatine, présentent, entre autres caractères, celui d'être agglutiné par le sérum de convalescent de cette affection, ont montré que des streptocoques d'origine non scarlatineuse pouvaient être modifiés dans leur agglutinabilité si on les cultivait dans les produits scarlatineux (exsudat amygdalien, urines) débarrassés par filtration sur bougie Chamberland L 3 de tous germes vivants ou cultivables.

Opérant sur deux streptocoques, l'un isolé dans une septicémie puerpérale, l'autre du type viridans, non agglutinés par le sérum de convalescent de scarlatine, ces auteurs constatèrent que ces germes, après vingt-quatre heures de culture dans des produits scarlatineux filtrés, devenaient agglutinables par le sérum de convalescents de scarlatine à des taux variant entre 1 p. 1.000 et 1 p. 2.000. Cette agglutinabilité augmente après un deuxième, un troisième passage par des filtrats frais d'exsudats scarlatineux. Elle est spécifique, car elle ne se

manifeste qu'au contact du sérum des convalescents de scarlatine; enfin, elle est définitivement acquise, car la propriété nouvelle se maintient héréditairement au cours des passages successifs par gélose.

Si, avant de filtrer l'émulsion d'exsudat pharyngien, on la laisse séjourner vingt-quatre heures à l'étuve et qu'on ensemence ce filtrat avec un streptocoque non scarlatineux, on constate que l'agglutinabilité acquise par ce dernier dépasse encore celle signalée plus haut et varie entre 1 p. 1.000 et 1 p. 1.800. Cette nouvelle propriété ne se manifeste pas, si on ensemence des streptocoques non modifiés dans des cultures filtrées de streptocoques scarlatineux ou en les cultivant en contact de streptocoques scarlatineux tués par la chaleur. Seuls, les produits scarlatineux possèdent ce pouvoir modificateur et jamais en ensemencant ces mêmes streptocoques sur des filtrats d'exsudats pharyngiens ou d'urine de sujets normaux ils n'ont pu constater l'apparition de phénomènes identiques.

Intéressé par ces expériences, nous nous sommes attaché tout d'abord à les reproduire.

LES STREPTOCOQUES NON SCARLATINEUX NE SONT PAS AGGLUTINÉS PAR LES SÉRUMS DE CONVALESCENTS.

Nous avons opéré sur 6 streptocoques d'origine non scarlatineuse provenant :

- D'une septicémie puerpérale (germe CH) ;
- D'une endocardite infectieuse (germe TO) ;
- D'une hémoculture (germe HL) ;
- D'une pleurésie purulente (germe T) ;
- D'un phlegmon (germe PH) ;
- D'un streptocoque de collection (germe SS).

Tous ces streptocoques ont été mis en présence de sérum de convalescents de scarlatine (Voir tableau III).

Tous ces streptocoques, sauf un, comme on peut le voir, n'ont été agglutinés qu'à des taux infimes, égaux ou infé-

TABLEAU III.

GERMES ÉPROUVÉS	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION					
		$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{300}$	T
CH	1	0	0	0	0	0	0
	2	+	+	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0
	9	+	0	0	0	0	0
	10	+	0	0	0	0	0
TO	3	+	0	0	0	0	0
	5	+	0	0	0	0	0
	6	+	0	0	0	0	0
RL	3	0	0	0	0	0	0
	5	+	0	0	0	0	0
	6	+	0	0	0	0	0
	7	+	0	0	0	0	0
T	6	0	0	0	0	0	0
	9	+	0	0	0	0	0
	10	+	0	0	0	0	0
PH	2	+	+	+	0	0	0
	3	+	+	0	0	0	0
	4	+	+	+	0	0	0
SS	10	+	0	0	0	0	0

rieurs au $\frac{1}{50}$ qui ne sauraient être retenus comme taux d'agglutination spécifique. Le germe PII était agglutiné au $\frac{1}{100}$ par les sérums S. 2, S. 4; même dans ce cas, on peut considérer cette agglutination comme nullement spécifique. Les agglutinations inférieures au $\frac{1}{200}$ peuvent être pratiquement considérées comme dues à des agglutinines de groupe.

UN STREPTOCOQUE NON SCARLATINEUX
ENSEMENCÉ DANS DES PRODUITS SCARLATINEUX FILTRÉS
EST PAR LA SUITE AGGLUTINÉ
PAR LE SÉRUM DES CONVALESCENTS DE FIÈVRE SCARLATINE.

• Ces germes non agglutinables par le sérum de convalescent de scarlatine furent alors ensemencés dans des produits scarlatineux filtrés suivant une technique rigoureusement identique à celle décrite par Cantacuzène et O. Bonciu et que nous rapportons ci-dessous.

EXSUDAT PHARYNGIEN. — Avec un tampon monté, on essuie à plusieurs reprises les amygdales d'un scarlatineux en pleine éruption, on émulsionne dans 10 cent. cubes de bouillon l'exsudat pharyngien ainsi recueilli; l'émulsion est laissée à la température du laboratoire pendant trois heures, puis filtrée sur bougie Chamberland L 3 additionnée sur le filtre même d'un volume égal de bouillon de culture. Le filtrat ainsi obtenu est éprouvé quarante-huit heures à l'étuve.

URINES. — L'urine est recueillie aussi aseptiquement que possible. Après un séjour de trois heures à la température du laboratoire, elle est filtrée et additionnée d'un volume égal de bouillon, puis éprouvée quarante-huit heures à l'étuve à 37°.

Après avoir constaté la stérilité des filtrats, ceux-ci sont ensemencés avec le germe à éprouver et remis à l'étuve pendant vingt-quatre heures. A ce moment, la culture est examinée au point de vue agglutinabilité, suivant la technique décrite antérieurement.

Les résultats obtenus se trouvent résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV.

NUMÉRO du malade	JOUR de la maladie	NATURE DU FILTRAT	STREPTOCOQUE ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION								T
					1 100	1 200	1 500	1 750	1 1.000	1 1.500	1 2.000	*	
2	2 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	CH. CH.	2 2	+++ +++	+++ +++	+++ +++	++ ++	++ ++	++ ±	0 0	0 0	0 0
3	4 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	CH. CH.	2 2	+++ +++	+++ +++	+++ +++	++ +++	++ ++	++ ++	± +	0 0	0 0
4	3 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	RL. RL.	6 6	+++ +++	+++ +++	+++ +++	++ +++	++ +++	± +	0 +	0 0	0 0
5	2 ^e	Urine.	TO.	6	+++	+	+++	++	±	0	0	0	0
6	3 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	PH. PH.	4 4	++ ++	+++ +++	+++ +++	++ ++	++ ++	++ ±	0 0	0 0	0 0
7	2 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	PH. PH.	3 3	+++ +++	++ ++	++ ++	++ ++	++ +	++ 0	± 0	0 0	0 0
8	3 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	PH. PH.	4 4	++ +	++ +	+++ +	++ ±	++ 0	0 0	0 0	0 0	0 0
9	3 ^e	Exsudat pharyngien.	CH.	6	++	++	++	+	±	0	0	0	0
10	3 ^e	Urine.	T.	6	+++	++	+++	+++	+++	++	+	0	0
11	4 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	CH. CH.	6 6	0 +++	0 +++	0 +++	0 ++	0 +	0 ±	0 0	0 0	0 0
12	2 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	T. T.	6 6	0 ++	0 ++	0 ++	0 ++	0 +	0 0	0 0	0 0	0 0
14	2 ^e	Urine.	T.	6	+++	++	++	++	+	+	±	0	0
15	2 ^e	Urine.	T.	6	+++	+++	++	+	±	0	0	0	0
16	2 ^e	Urine.	T.	6	+++	++	++	++	+	±	0	0	0
17	4 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	T. T.	6 6	++ ++	+++ ++	+++ ++	++ ++	++ ±	++ 0	++ 0	0 0	0 0
18	4 ^e	Urine.	T.	»	»	»	»	»	»	»	»	+++	+++
19	4 ^e	Urine.	T.	»	»	»	»	»	»	»	»	+++	+++
20	2 ^e	Urine.	T.	»	»	»	»	»	»	»	»	+++	+++
21	2 ^e	Urine.	T.	6	++	++	++	++	+	0	0	0	0
22	2 ^e	Urine.	T.	5	++	++	+	+	±	0	0	0	0
23	2 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	T. T.	5 3	++ ++	++ ++	++ +	++ ++	++ ++	++ ±	++ 0	0 0	0 0
24	3 ^e	Urine. Exsudat pharyngien.	CH. CH.	5 5	+++ ++	+++ ++	+++ ++	++ +	++ ±	± 0	0 0	0 0	0 0
25	2 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	++	++	+	0	0	0	0
26	4 ^e	Urine.	SS.	10	++	+	++	+	+	±	0	0	0
27	4 ^e	Urine.	T.	9	++	++	+	+	0	0	0	0	0
28	3 ^e	Exsudat pharyngien. Urine.	T. T.	10 10	+++ ++	+++ ++	++ +	++ +	++ ±	± 0	0 0	0 0	0 0
29	3 ^e	Urine.	CH.	10	+++	+++	++	++	++	+	±	0	0
30	2 ^e	Urine.	CH.	10	++	++	+	±	0	0	0	0	0

L'ensemencement sur filtrat d'exsudat pharyngien ou d'urine a donc conféré aux streptocoques examinés une propriété nouvelle, qui les a rendus agglutinables par des sérums de convalescents de scarlatine (1) qui, nous l'avons vu, agglutinaient le streptocoque de Dick et provoquaient le phénomène de Schultz Charlton.

En ce qui concerne les streptocoques ensemencés sur filtrat d'exsudat pharyngien, la propriété acquise semble être liée à l'intensité des phénomènes angineux; c'est ainsi que nous avons vu des agglutinations très fortes au cours de scarlatine s'accompagnant d'angines sérieuses (malades 2, 3, 4, 6, 7). Au contraire, dans les cas de scarlatine fruste avec minimum de symptômes pharyngés, l'agglutination atteignait des taux peu élevés (malades 8, 9, 17, 24, 28), parfois même faisait complètement défaut (malades 11 et 12).

Avec les filtrats d'urine, quelle que soit la forme considérée, les résultats ont été des plus probants et des plus constants, même si le filtrat d'exsudat pharyngien de ces malades n'avait pas conféré aux streptocoques éprouvés des propriétés agglutinantes. Pour le malade 8, le streptocoque PII éprouvé simultanément avec des filtrats d'urine et de gorge de ce malade nous donne une agglutination au 1 p. 4.000 après passage sur urine, au 1 p. 500 seulement après passage sur filtrat d'exsudat pharyngien. Pour le malade 11, phénomène encore plus net : pas de modification du streptocoque CH après passage sur filtrat d'exsudat pharyngien, tandis qu'il est fortement agglutiné au 1 p. 4.000 et $\pm$ au 1 p. 4.500 après passage sur filtrat d'urine.

(1) MM. Zoeller et Meerssman ont recherché l'action sur un streptocoque modifié des sérums de sujets sains à Dick + ou à Dick — . Sur 5 sujets à Dick + aucun ne présentait de pouvoir agglutinant; sur 4 sujets à Dick — un seul avait un pouvoir agglutinant faible. *C. R. de la Soc. de Biologie*, n° 44, 1927.

Chez le malade 12, avec le germe T, exsudat pharyngien O, urine 1 p. 1.000.

Nous insisterons maintenant sur un fait qui nous paraît avoir son importance : celui de la gravité de la maladie. Au début de nos expériences, en pleine poussée épidémique, les formes de scarlatine étaient particulièrement graves, s'accompagnant de phénomènes généraux intenses; ces derniers mois, au contraire, nous n'avons pu observer que des cas sporadiques de scarlatine peu graves présentant un minimum de symptômes; et l'on peut se demander si les résultats relativement discordants (les cas étant rapportés chronologiquement) qui peuvent ressortir de la lecture du tableau ne pourraient pas logiquement découler des différences constatées dans l'état clinique de nos malades.

Enfin, dans 3 cas (malades 18, 19, 20), notre verrerie s'étant trouvée en défaut, nous n'avons pu tenir compte des résultats obtenus par suite d'agglutination dans le tube témoin.

UN STREPTOCOQUE NON-SCARLATINEUX SOUMIS A L'ACTION
DE PRODUITS NON SCARLATINEUX
N'ACQUIERT AUCUNE PROPRIÉTÉ ACGLUTINANTE.

Il va sans dire que ces expériences ne sauraient avoir une valeur que s'il est bien démontré que cette nouvelle propriété ne peut être conférée à des streptocoques non scarlatineux que par des filtrats de produits scarlatineux. Aussi, avons-nous ensemencé ces mêmes streptocoques sur des filtrats de gorge et d'urine de sujets non scarlatineux, certains même présentant une réaction de Dick négative; dans aucun cas, nous n'avons vu ces streptocoques acquérir la propriété d'être agglutiné par les sérums de convalescents de scarla-

tine. Ces expériences de contrôle ont été renouvelées plusieurs fois et toujours avec les mêmes résultats négatifs.

Enfin, après ensemencement de streptocoques non scarla-

TABLEAU V.

SUJETS EXAMINÉS	DATE de l'expérience	NATURE des filtrats	STREPTOCOQUE ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION						
					$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	T
A... (L.), sujet normal.	1 ^{er} juin.	Urine.	CH.	4	±	0	0	0	0	0	0
		Gorge.	S.	1	0	0	0	0	0	0	0
E... (G.), sujet normal.	15 juin.	Urine.	T.	6	±	0	0	0	0	0	0
A... (L.), sujet normal.	15 juin.	Urine.	T.	6	0	0	0	0	0	0	0
L..., angine rouge banale.	15 juin.	Urine.	SS.	6	0	0	0	0	0	0	0
		Gorge.	SS.	6	0	±	0	0	0	0	0
D..., typhoïde, 2 ^e septénaire.	6 sept.	Urine.	TO.	9	±	0	0	0	0	0	0
		Gorge.	TO.	9	+	±	0	0	0	0	0
M..., pneumonie, 4 ^e jour.	15 sept.	Urine.	CH.	10	0	0	0	0	0	0	0

tineux sur filtrat de culture de Dick, nous n'avons en aucun cas vu ces streptocoques être agglutinés par un sérum de convalescent de scarlatine.

HÉRÉDITÉ DE L'AGGLUTINABILITÉ.

Cette agglutinabilité conférée paraît donc être spécifique; elle est aussi héréditaire. Nous avons pu constater qu'après plusieurs passages sur gélose, 3 de nos souches particulièrement suivies, CH, TO, T ont conservé après quatre mois la propriété d'être agglutinées par le sérum de convalescent de scarlatine à des taux relativement élevés, mais toutefois inférieurs à ceux constatés lors des premières épreuves 1/750 au 1/1.000 alors que primitivement les taux d'agglutination variaient du 1/1.500 au 1/2.000.

VARIATION DU POUVOIR MODIFICATEUR
AU COURS DE LA SCARLATINE.

Ayant ainsi reproduit tous les faits avancés par Cantacuzène et O. Bonciu, nous nous sommes attaché à suivre, au

TABLEAU VI.

NUMÉRO du malade	JOUR de la maladie	NATURE DU FILTRAT.	STREPTOCOQUE ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
					$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
12	2 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	±	0
		Exsudat pharyngien.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	3 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	±	0
		Exsudat pharyngien.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	8 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	±	0
		Exsudat pharyngien.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	12 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Exsudat pharyngien.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	17 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Exsudat pharyngien.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
13	25 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	38 ^e	Urine.	PH.	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Exsudat pharyngien.	T.	6	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	9 ^e	Urine.	T.	6	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Urine.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	1 ^{er}	Exsudat pharyngien.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Urine.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	5 ^e	Exsudat pharyngien.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	24	Urine.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
		Exsudat pharyngien.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
25	37 ^e	Urine.	CH.	5	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	2 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	9 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	16 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	26 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0
	40 ^e	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	0

cours de l'évolution de la scarlatine, les variations de l'action des filtrats de produits scarlatineux, les prélèvements étant pratiqués à des dates de plus en plus éloignées de la phase aiguë de l'infection.

En ce qui concerne les filtrats d'exsudat pharyngien, nous l'avons d'ailleurs déjà signalé, son pouvoir modificateur s'atténue rapidement avec l'amendement des phénomènes angineux et disparaît complètement dans une scarlatine d'intensité moyenne vers le sixième, huitième jour.

Pour les urines au contraire, ce pouvoir modificateur per-

TABLEAU VII. — *Action du froid (glacière) pendant vingt-quatre heures.*

NUMÉRO du malade	NATURE DU FILTRAT	SÉRUM employé	STREPTOCOQUE ensemencé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
				$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.500}$	T
12 (1)	Urine.	6	T.	+++	+++	+++	+++	+	+	0	0
13	Urine.	6	T.	+++	+++	+++	+++	+++	+	0	0
21	Urine.	3	T.	+	+	+	0	0	0	0	0
23	Exsudat pharyngien	5	T.	+++	+	+	+	+	0	0	0
28	Exsudat pharyngien.	10	T.	+	+	+	+	0	0	0	0
28	Urine.	10	T.	+++	+++	+++	+	0	0	0	0
29	Urine.	10	CH.	+++	+++	++++	+	++	+	0	0

(1) Les urines 12 et 13 furent filtrées et laissées à l'étuve vingt-quatre heures, puis mises à la glacière.
Tous les autres produits scarlatineux furent, aussitôt prélevés, soumis à l'action du froid.

siste beaucoup plus longtemps et nous avons pu le déceler le trente-cinquième jour, voire même au quarantième jour, période à laquelle les malades ont été perdus de vue. Cependant, l'agglutinabilité conférée au streptocoque non scarlatineux, par des filtrats d'urine de malades en pleine convalescence, tout en se montrant encore très manifeste, tend à s'atténuer.

Ainsi donc, les produits scarlatineux filtrés, non seulement au début de l'affection, mais, même comme nous venons de le voir pour l'urine, jusqu'à une période fort éloignée dans la convalescence (trente-cinquième et quarantième jour) ont

le pouvoir de conférer à des streptocoques non scarlatineux la propriété d'être agglutinés par un sérum de convalescent.

Cette propriété, nous l'avons vu apparaître dans des conditions de culture toutes particulières : les produits scarlatineux sont filtrés trois heures après avoir été recueillis etensemencés seulement après quarante-huit heures de séjour à l'étuve. Ces conditions sont-elles indispensables? Non, car

TABLEAU VIII. — *Action de la chaleur au bain-marie à 56° pendant vingt-quatre heures.*

NUMÉRO du malade	NATURE DU FILTRAT	SÉRUM employé	STREPTOCOQUE ensemencé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
				$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
23	Urine.	9	T.	+++	++	+++	++	++	+	+	0
25	Urine.	40	T.	+++	++	+++	++	++	+	0	0
26	Urine.	9	T.	+++	++	++	++	+	0	0	0
27	Urine.	9	T.	+++	++	++	++	+	0	0	0
29	Urine.	40	CH.	+++	++	+++	++	++	+	+	0

les mêmes produits scarlatineux filtrés immédiatement après leur prélèvement et ensemencés aussitôt gardent le pouvoir de modifier l'agglutinabilité des streptocoques.

L'INFLUENCE DES AGENTS PHYSIQUES SUR L'ACTION DES FILTRATS.

Ce pouvoir est-il modifié sous l'influence du froid et de la chaleur?

LE FROID. — Dans leur communication, Cantacuzène et O. Bonciu signalent qu'une émulsion d'exsudat pharyngien ayant séjourné vingt-quatre heures à la glacière perd

toute action modificatrice; le streptocoque que l'on y ense-
mence n'y acquiert à ce contact aucune agglutinabilité spéci-
fique.

Ayant systématiquement entrepris la vérification de cette
action du froid sur les produits scarlatineux, nous n'avons pu
arriver à des conclusions aussi strictes. Que les émulsions

TABEAU IX. — *L'action de la chaleur (100° pendant quinze minutes).*

NUMÉRO du malade	NATURE DU FILTRAT	STREPTOCOQUE ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							T
				$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	
22	Urine.	T.	5	+++	++	+	+	±	0	0	0
24	Urine.	T.	9	+++	+++	+++	+	+	0	0	0
25	Urine.	T.	10	+	+	+	0	0	0	0	0
26	Urine.	T.	10	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	0
27	Urine.	T.	9	+++	+	±	0	0	0	0	0
28	Urine.	T.	10	+++	+	+	±	0	0	0	0

aient séjourné vingt-quatre heures à la glacière avant
d'être filtrées ou qu'après filtration nous ayons soumis les
produits scarlatineux à l'épreuve du froid pendant vingt-
quatre heures et même quarante-huit heures, nous n'avons
jamais obtenu que des résultats discordants qui ne nous per-
mettent pas d'affirmer que le froid ait une action inhibitrice
constante sur ce pouvoir modificateur.

LA CHALEUR. — Dans les mêmes conditions que précédem-
ment, nous avons soumis les produits scarlatineux avant ou
après filtration à l'action de la chaleur (bain-marie à 56° pen-
dant vingt-quatre heures). Ces produits ensemencés avec des
streptocoques non scarlatineux leur ont conféré un pouvoir
modificateur sensiblement identique à celui que leur avaient
conféré des produits scarlatineux normalement traités.

Enfin, soumis à l'ébullition pendant quinze minutes, ces produits scarlatineux semblent avoir vu s'atténuer mais non disparaître complètement leur pouvoir modificateur.

LE NOIR ANIMAL. — Nous avons recherché si le produit absorbable par le streptocoque qui modifie leur agglutinabi-

TABLEAU X. — *Action du noir animal.*

NUMÉRO du malade	NATURE DU FILTRAT	STREPTOCOQUE ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
				$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
29	Urine.	CH	40	+++	+++	+++	+++	+++	+	0	0
30 (1)	Urine.	CH.	40	++++	++++	+++	+++	+++	+	0	0

(1) Il est à remarquer que l'agglutination fut plus forte après filtration sur noir animal qu'avant (voir tableau IV).

lité ne pourrait pas être retenu par le noir animal, produit absorbant par excellence. Deux urines de scarlatineux filtrées sur noir animal avant d'être filtrées sur bougie L3 ont conservé leur pouvoir modificateur.

ACTION DES PRODUITS SCARLATINEUX FILTRÉS SUR L'AGGLUTINABILITÉ DE DIVERS AUTRES MICROBES

De ces expériences, il paraît découler qu'un élément absorbable peut être spécifique, semble se fixer électivement sur le streptocoque.

Sans vouloir en rien préjuger pour l'instant de la valeur intrinsèque de ce phénomène, nous croyons devoir rapporter des expériences, d'ailleurs reprises sans succès par Zoeller et Meerssman, qui nous ont montré que d'autres germes que des streptocoques non scarlatineux peuvent après culture au contact de produits scarlatineux filtrés (exsudat pharyngien et urines) acquérir la propriété d'être agglutinés par le sérum de convalescent de scarlatine.

Opérant sur trois germes staphylocoque, bacille d'Eberth, bacille pseudo-diphthérique, inagglutinable par le sérum de convalescent de scarlatine, nous les avonsensemencés sur des filtrats d'urine et d'exsudat pharyngien de scarlatineux suivant rigoureusement la même technique d'agglutination que celle employée pour le streptocoque non scarlatineux. Nous avons pu constater que ces germes pouvaient parfois acquérir la propriété d'être agglutinés par un sérum de convalescent de scarlatine.

Cependant, nous n'avons pas été sans remarquer que cette mutation diffère toutefois de celle des streptocoques, non seu-

lement le germe n'est pas modifié avec la constance rigoureuse que l'on observe avec le streptocoque, mais encore, fait important l'hérédité est toujours courte. Deux, trois passages au plus sur gélose suffisent pour que le germe modifié ne soit

TABLEAU XI.

NUMÉRO du malade	NATURE du filtrat	GERME ensemencé	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION							
				$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{1.500}$	$\frac{1}{2.000}$	T
4	Urine.	Pseudo-diph.	6	+++	++	++	±	0	0	0	0
9	Ex. phar.	Pseudo-diph.	6	+++	+++	++	+++	++	+	±	0
13	Urine.	Pseudo-diph.	6	+++	++	++	0	±	0	0	0
23	Urine.	Pseudo-diph.	10	++	+	±	0	0	0	0	0
28	Urine.	Pseudo-diph.	10	+++	++	++	+++	±	0	0	0
29	Urine.	Pseudo-diph.	10	++	++	+	0	0	0	0	0
10	Urine.	Staphyl.	6	+++	+	+++	++	++	±	0	0
9	Ex. phar.	Staphyl.	6	+++	+++	++	+	+	0	0	0
24	Urine.	Staphyl.	6	++	+	+	0	0	0	0	0
25	Urine.	Staphyl.	10	±	0	0	0	0	0	0	0
26	Urine.	Staphyl.	10	++	++	+	+	±	0	0	0
11	Urine.	Eberth.	6	+++	++	++	++	+	+	0	0
22	Urine.	Eberth.	5	++	++	+	±	±	0	0	0
23	Ex. phar.	Eberth.	6	±	0	0	0	0	0	0	0
25	Urine.	Eberth.	10	+	+	0	0	0	0	0	0

plus agglutinable, chaque passage s'accompagnant d'une chute très sensible du pouvoir agglutinant.

Ces faits semblent montrer que cet élément est électivement absorbé par le streptocoque quelle que soit la race éprouvée, et, jusqu'à un certain point, cette constatation vient confirmer le rôle que de nombreux auteurs font jouer aux streptocoques dans l'étiologie de la scarlatine.

**LES MICROBES ENSEMENCÉS
SUR DES PRODUITS TYPHIQUES
OU MORBILLEUX FILTRÉS
N'ACQUIÈRENT PAS LA PROPRIÉTÉ D'ÊTRE AGGLUTINÉS
PAR DES SÉRUMS HOMOLOGUES**

Cette propriété qui, selon toute vraisemblance, paraît être le fait d'un élément spécifique et adsorbable capable de conférer à différents germes une agglutinabilité spécifique héréditairement persistante, est-elle propre à la scarlatine ou bien s'agit-il d'un phénomène plus général qui pourrait être mis en évidence par une technique identique dans d'autres affections.

FIÈVRE TYPHOÏDE.

Ayant filtré des urines de typhiques (hémoculture positive) aux premier et deuxième septénaires, nous avons ensemencé ces filtrats avec des streptocoques et des staphylocoques qui n'étaient pas agglutinés par des sérums agglutinant l'Eberth, le para A, le para B. Après culture sur ces urines typhiques filtrées, ces germes n'ont été en aucun cas agglutinés par des sérums anti-Eberth ou anti-para A et B.

TABLEAU XII.

NUMÉRO DU MALADE	JOUR de la maladie	NATURE du filtrat	GERME ÉPROUVÉ	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION					
					$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	T
1. Typhique Eberth .	4 ^{er}	Urine.	Streptocoque.	Eberth.	+	0	0	0	0	0
				Para A.	+	0	0	0	0	0
				Para B.	0	0	0	0	0	0
	6 ^e	Urine.	Staphylocoque.	Eberth.	±	0	0	0	0	0
				Para A.	0	0	0	0	0	0
				Para B.	0	0	0	0	0	0
2. Typhique Eberth .	12 ^e	Urine.	Streptocoque.	Eberth.	0	0	0	0	0	0
				Para A.	±	0	0	0	0	0
				Para B.	0	0	0	0	0	0
	9 ^e	Urine.	Streptocoque.	Eberth.	±	0	0	0	0	0
				Para A.	0	0	0	0	0	0
				Para B.	0	0	0	0	0	0

ROUGEOLE.

Nous adressant ensuite à la rougeole (1) et suivant toujours une technique identique, nous avons constaté que des streptocoques et des staphylocoquesensemencés sur urines filtrées de rougeoleux n'acquéraient pas davantage la propriété d'être agglutinés par les sérums de convalescents de rougeole.

Des expériences que nous venons de relater, nous retiendrons que des streptocoques non scarlatineux surtout, et accessoirement des staphylocoques des pseudo-diphtériques, des bacilles d'Eberth acquièrent, cultivés sur des produits scarlatineux filtrés, la propriété d'être agglutinés par des sérums de convalescents de scarlatine. Cette propriété acquise est héréditaire pour les streptocoques, elle s'atténue, au contraire rapidement pour les autres germes considérés.

(1) Nous tenons à remercier le Dr Apert, médecin de l'hôpital des Enfants-Malades, qui nous a permis de poursuivre nos recherches dans son service de rougeoleux.

Ce pouvoir modificateur des produits scarlatineux filtrés apparaît avec les premiers symptômes de l'affection, il est d'autant plus accentué que la maladie est plus grave. Les filtrats d'exsudat pharyngien voient leur pouvoir s'atténuer très rapidement (cinquième au huitième jour), les filtrats d'urines au contraire conservent jusqu'au quarantième jour

TABLEAU XIII.

NUMÉRO DU MALADE	JOUR de la maladie	NATURE du filtrat	GERME ÉPROUVÉ	SÉRUM employé	TAUX DE L'AGGLUTINATION					
					$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{750}$	$\frac{1}{1.000}$	T
1. Rougeole.	2 ^e	Urine.	Streptocoque.	SR. (1).	±	0	0	0	0	0
			Staphylocoque.	SR.	0	0	0	0	0	0
2. Rougeole.	4 ^{er}	Urine.	Streptocoque.	SR.	0	0	0	0	0	0
	2 ^e	Urine.	Staphylocoque.	SR.	0	»	»	»	»	»
	3 ^e	Urine.	Streptocoque.	SR.	±	0	0	0	0	0
3. Rougeole.	2 ^e	Urine.	Streptocoque.	SR.	0	0	0	0	0	0

(1) Sérum de rougeoleux convalescent le quinzième jour.

au moins un pouvoir identique. Soumis à l'action d'agents physiques (froid, chaleur à 56° et à 100°), nous avons vu que ces produits gardaient un pouvoir modificateur légèrement atténué, mais néanmoins très manifeste. Les produits scarlatineux, filtrés sur noir animal avant d'être filtrés sur bougie L 3, présentent toujours la même propriété. Enfin, les microbes cultivés dans des urines filtrées provenant de rougeoleux ou de typhiques n'acquièrent en aucun cas la propriété d'être agglutinés, soit par des sérums homologues, soit par des sérums de scarlatineux convalescents.

ESSAI D'INTERPRÉTATION DU PHÉNOMÈNE DE CANTACUZÈNE

Comment expliquer ce phénomène de transfert? Peut-on lui attribuer un rôle spécifique dans l'étiologie de la scarlatine, ou bien s'agit-il d'un phénomène plus général?

Si, de prime abord, son caractère spécifique semble s'imposer, une pareille affirmation ne saurait être acceptée sans une rigoureuse critique.

Nous nous trouvons, en effet, en présence d'un ensemble de faits qui se rapprochent de la très ancienne question des associations microbiennes, question remise à l'ordre du jour par des travaux récents et en particulier par ceux de Burnet.

Dès 1909, Kuhn et Woithe avaient décrit des phénomènes de para-agglutination. Ils avaient constaté que des bacilles coli et des cocci isolés de l'intestin de sujets atteints de dysenterie chronique se trouvaient être agglutinés par le sérum anti-Flexner alors que le sérum de ces mêmes malades agglutinait le bacille de Flexner.

Puis, ce furent Otto et Sukiennikova qui, en cultivant des colibacilles en présence de bacilles de Flexner tués ou vivants, rendirent ces coli agglutinables par du sérum anti-Flexner. Ces résultats étaient plus nets quand les coli étaient cultivés sur milieu additionné de lysine de bactériophage.

En 1924, Almquist cultivant en association sur milieux solides des bacilles typhiques et dysentériques obtient des

formes nouvelles qui sont agglutinées par le sérum antidysentérique aussi bien que par le sérum antityphique, cependant l'agglutinabilité pour le sérum antidysentérique ne tarde pas à disparaître avec les premiers repiquages du bacille typhique modifié.

Les expériences récentes de Castellani montrent que deux espèces bactériennes vivant en symbiose ou association, ou artificiellement mélangées, finissent par présenter des caractères biochimiques que ne possédait jamais dans sa vie propre aucune des deux espèces (action sur les sucres, production de gaz).

Burnet plus récemment, étudiant le caractère distinctif très facile à mettre en évidence de la thermo-agglutinabilité d'un des types (*paramelitensis*) d'une espèce microbienne (*abortus melitensis*), a montré que par développement en culture associée ce caractère se transmettait par une sorte d'entraînement du type microbien qui le possède (*paramelitensis*) à celui qui ne le possède pas (*melitensis*) et cela que la bactérie associée soit vivante ou tuée.

Cet entraînement ne se rencontre pas seulement entre bactéries de même espèce, il est possible entre bactéries d'espèces différentes : le *melitensis* non thermo-agglutinable le devient après culture associée avec la bactériodie charbonneuse ou le bacille de Yersin qui eux sont thermo-agglutinables. Cet entraînement toutefois n'est pas instantané. Il ne se manifeste que si le microbe éprouvé se développe en association pendant un certain temps avec celui qui doit lui transmettre une nouvelle propriété.

Cet entraînement qui se montre héréditaire détermine, à côté de ces modifications physico-chimiques, des modifications des propriétés antigènes et de la séro-agglutination. Pour cette dernière propriété, le *melitensis* devenu thermo-agglutinable voit s'abaisser dans des proportions considé-

rables son taux d'agglutination vis-à-vis des sérums antimelitensis. Ces mêmes modifications sont constatées lorsque le melitensis est cultivé en association avec des microbes d'espèce différente : charbon, peste ; il voit là encore son agglutinabilité spécifique s'atténuer.

Burnet fait remarquer que ces modifications qui s'accomplissent toujours dans un sens déterminé et paraissent irréversibles vont de l'activité à l'inertie, les bactéries pathogènes ainsi traitées ayant tendance à tomber dans le saprophytisme.

Essayant de donner une explication de l'action d'entraînement éprouvée par une bactérie au contact d'une autre, Burnet écrit « que ces phénomènes encore incomplètement connus telle que la lyse transmissible, la genèse de types « résistant à la lyse et modifiés dans leur forme, leur caractère antigène, et certaines maladies où un changement de « direction est imprimé aux cellules de l'organisme (mosaïque « du tabac, sarcome de Rous, sarcome déterminé par des « infections de goudron) ».

Sommes-nous en droit d'expliquer de la même façon nos expériences ?

Il est incontestable que nos expériences se résument à une question d'entraînement conférant aux germes les plus variables éprouvés la propriété d'être agglutinés par le sérum de convalescent de scarlatine. Mais cet entraînement, qui lui aussi se montre héréditaire, s'obtient non plus en présence de bactéries vivantes ou tuées possédant cette propriété agglutinante, pas plus d'ailleurs qu'en présence de filtrats de cultures du streptocoque de Dick (1), mais en présence de filtrats

(1) Ramsine récemment a décrit des formes filtrables de streptocoques, aussi pourrait-on objecter en se basant sur les expériences de cet auteur que nos expériences se ramènent à l'entraînement d'un germe en présence de formes filtrables de streptococcus scarlatinæ. Il n'en est rien puisque les germes ensemencés sur filtrats de culture du streptocoque de Dick n'acquière aucune nouvelle propriété.

d'émulsion d'exsudat pharyngien ou d'urines prélevés chez des malades atteints de scarlatine. L'entraînement est dû non plus à des microbes dont nous connaissons les propriétés physiques bien déterminées, mais à des produits pathologiques filtrés, dont *a priori* l'action nous était inconnue, produits qui peuvent paraître spécifiques, car ce phénomène n'a jamais pu être reproduit qu'au cours de la scarlatine.

De plus, et cela ressort nettement de nos expériences, la propriété nouvelle acquise au contact de ces produits spécifiques filtrés traduit un passage de l'inertie à l'activité.

Nous nous trouvons donc selon toute vraisemblance en présence d'un fait particulier qui paraît propre à la scarlatine et ne saurait être entièrement assimilé à ceux « d'entraînement » rapportés par Burnet.

Les conclusions de Burnet peuvent-elles être néanmoins retenues par nous ?

Ne nous trouvons-nous pas malgré tout en présence d'un inconnu entrant dans le cadre des virus filtrants ou du phénomène de d'Hérelle ?

Le streptocoque si fréquemment décelé dans la scarlatine ne se prêterait-il pas plus facilement que d'autres germes à la fixation d'un principe absorbable, véritable agent de la scarlatine ?

Mais quelle est la nature de cet inconnu ? Est-ce un être vivant ? Nous ne saurions l'affirmer car les produits de scarlatineux filtrés soumis à l'ébullition conservent toujours leurs propriétés modificatrices. De plus, cet inconnu ne semble pas se reproduire en l'absence de microbes.

Les filtrats de produits pathologiques scarlatineux ensemencés sur bouillon, suivant la technique des dilutions successives, ne donnent jamais lieu à culture. Ce sont là autant de faits qui rendent assez improbable l'hypothèse d'un germe vivant,

Reste donc l'hypothèse d'une action d'entraînement portant sur une simple mutation de propriétés physico-chimiques que les produits scarlatineux filtrés transmettraient par culture associée à différents germes qui flocleraient désormais en présence d'un sérum spécifique.

Il ne nous paraît pas possible de superposer nos résultats aux faits si intéressants apportés par Burnet. Nous l'avons déjà vu, cet auteur a observé une régression nette dans les propriétés spécifiques des microbes entraînés alors que par notre technique nous leur avons au contraire conféré des propriétés plus actives.

On voit combien il est difficile de prendre pour le moment une position ferme dans le débat.

Cependant, *la régularité* avec laquelle nous avons reproduit ce phénomène en partant de produits scarlatineux, nos expériences ayant toujours été vouées à un échec complet lorsque nous nous sommes adressé à des produits non scarlatineux, *l'impossibilité* en suivant une technique rigoureusement identique de reproduire un phénomène semblable dans une maladie à germe inconnu comme la rougeole, nous ont amené à nous demander si un streptocoque modifié par culture sur produits scarlatineux filtrés ne se rapprochait pas du streptocoque scarlatineux et par suite s'il ne serait pas susceptible :

1° De sécréter une toxine apte à déterminer la réaction de Dick, si suivant l'expression de Debré il n'aurait pas acquis un pouvoir érythrogène;

2° De déterminer chez un animal auquel il aurait été injecté l'apparition dans son sérum d'agglutinines spécifiques pour un streptocoque scarlatineux.

RECHERCHE DU POUVOIR ÉRYTHROGÈNE ET DU POUVOIR ANTIGÈNE D'UN STREPTOCOQUE MODIFIÉ

Les auteurs qui, en ces dernières années, ont défendu l'origine streptococcique de la scarlatine ont assigné entre autres caractères distincts au streptococcus scarlatinae la possibilité qu'a ce germe de sécréter une toxine soluble qui, injectée dans le derme, provoque une réaction positive chez les sujets aptes à contracter la scarlatine, négative chez les individus immunisés ou naturellement immuns.

Pénétré de l'importance capitale du pouvoir toxique du streptococcus scarlatinae et de la haute valeur différentielle de ce signe pour distinguer un streptocoque hémolytique banal d'un streptocoque hémolytique scarlatineux, nous nous sommes attaché à rechercher comment se comportait au point de vue érythrogène un streptocoque modifié.

Nous avons recherché également si un streptocoque modifié avait un pouvoir antigène et si, injecté à l'animal, il déterminait l'apparition dans son sang d'agglutinines.

Si réellement, comme les expériences rapportées préalablement peuvent jusqu'à un certain point y faire songer, le streptocoque n'est qu'un agent vecteur d'un produit inconnu filtrable qui se trouverait dans certains produits scarlatineux, les streptocoques modifiés devraient se comporter en tous points comme des streptocoques scarlatineux : sécréter une

toxine scarlatineuse susceptible de produire chez un sujet non immunisé une réaction de Dick positive et, injectée à l'animal, déterminer dans son sang l'apparition d'anticorps scarlatineux. C'est dire toute l'importance que nous attachons aux expériences que nous allons relater.

POUVOIR ÉRYTHROGÈNE.

Pour rechercher le pouvoir érythrogène d'un streptocoque modifié, nous nous sommes servi de notre souche CH isolée au cours d'une septicémie puerpérale.

Partant d'un de nos germes CH, nous l'avons ensemencé sur des urines filtrées recueillies au cours d'une scarlatine grave (malade 32).

Ce germe modifié mis en présence de sérum de convalescent de scarlatine s'étant montré fortement agglutinable (1/1.500°), nous l'avons retenu pour rechercher son pouvoir toxigène possible.

Ensemencé sur milieu de Dick (1), ce streptocoque donne une culture abondante qui est filtrée le sixième jour sur bougie Chamberland L 3. En même temps, nous filtrons après six jours d'étuve à 37° une culture de ce même streptocoque CH non modifié.

Nous avons ainsi à notre disposition :

- 1° Un filtrat CH ;
- 2° Un filtrat CH modifié, CHM.

Chez quatre enfants présentant une réaction de Dick posi-

(1) Ce milieu est préparé comme suit : Peptone de Witte, 10 cent. cubes ; extrait de Liebig, 3 cent. cubes ; NaCl, 5 cent. cubes ; eau, 1.000 cent. cubes. Ajuster pH = 7 (environ 0,4 de soude normale par litre). Répartir. Stériliser à 115°. Ajouter au moment de l'emploi 1 p. 100 de sang de mouton défibriné.

tive, nous avons injecté dans le derme de la face antérieure du bras des dilutions variables de filtrats CH et CHM ($1/500^{\circ}$, $1/1.000^{\circ}$) en faisant toujours un contrôle avec les mêmes filtrats chauffés pour éliminer les pseudo-réactions.

Deux enfants réagirent négativement aussi bien avec le filtrat CH qu'avec le filtrat CHM.

Un présenta une fausse réaction.

Chez le quatrième, enfin, nous pûmes constater avec la réaction CHM diluée au $1/500^{\circ}$ une réaction dont les caractères (rougeur et légère surélévation) rappelaient ceux de la réaction de Dick.

Cette expérience a donc été peu concluante : sur trois malades, un seul semble avoir présenté une réaction faiblement positive.

Seules des recherches ultérieures pourront nous renseigner définitivement sur le pouvoir érythrogène des streptocoques modifiés par les produits scarlatineux filtrés.

RECHERCHE DU POUVOIR ANTIGÈNE.

Pour la recherche du pouvoir antigène du streptocoque de Dick, nous avons employé nos germes CH modifiés et non modifiés. M. le Dr Salimbeni voulut bien avec ces deux microbes nous préparer deux vaccins titrant 10 milliards au centimètre cube.

Des lapins dont le sérum ne possédait aucun pouvoir agglutinant pour les germes CH, CHM et un streptocoque de Dick furent divisés en deux groupes et injectés respectivement avec des vaccins CH et CHM.

Un lapin dans chaque groupe (lapin 1 et lapin 3') reçut 12 injections (les autres animaux étant morts en cours d'expériences) et fut saigné deux jours après avoir reçu la dernière injection de vaccin.

Ces sérums furent mis en présence des germes CH et CHM et d'un streptocoque souche Dick.

Comme le font ressortir les tableaux XV et XVI, un fait se dégage assez nettement : l'agglutination du streptocoque scarlatineux souche Dick par le sérum lapin 1 et sa non-agglutinabilité par le sérum lapin 3'. Or, le lapin 1 est celui qui fut vacciné avec le streptocoque CH modifié, tandis que le lapin 3

TABLEAU XV. — *Agglutinations observées avec sérum lapin 1.*

TAUX d'agglutination	STREPTOCOQUE DE DICK			STREPTOCOQUE CH modifié			STREPTOCOQUE CH		
	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 15 avril	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 13 avril	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 15 avril
1/100	+++	+++	+++	++	+++	++	++	++	+
1/500	++	+++	++	+	++	+	+	++	+
1/1.000	+	++	+	+	+	+	+	+	0
1/5.000	0	+	0	0	+	+	0	+	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	0

fut vacciné avec le streptocoque CH. Il semble donc que ce germe modifié d'une façon héréditaire dans son agglutinabilité ait acquis en outre le pouvoir de déterminer chez l'animal auquel il fut injecté la formation d'agglutinines spécifiques.

Pour ce qui concerne les germes CH et CHM, les résultats sont plus discordants. Si le sérum du lapin 1 vacciné avec un streptocoque modifié agglutine fortement le streptocoque CHM, il agglutine également quoique à des taux légèrement inférieurs le streptocoque CH non modifié.

Les mêmes faits se produisent avec le sérum du lapin 3', qui agglutine indifféremment le germe CH et le germe CHM. L'intervention d'agglutinine de groupe nous paraît être à la base des discordances observées et, nous pensons qu'en salu-

rant les sérums selon le procédé employé pour les méningocoques, on pourrait obtenir des résultats plus précis.

*
* *

Tels sont schématiquement relatés les faits que nous avons constatés en étudiant le pouvoir toxique et antigène d'un

TABLEAU XVI. — *Agglutinations observées avec sérum lapin 3'.*

TAUX d'agglutination	STREPTOCOQUE DE DICK			STREPTOCOQUE CH modifié			STREPTOCOQUE CH		
	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 15 avril	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 13 avril	Le 4 avril	Le 7 avril	Le 15 avril
1/100	++	+	0	+++	+	+++	++	+++	+++
1/500	0	0	0	+++	+	+++	++	+++	+++
1/100	0	0	0	++	0	+	++	++	+
1/150	0	0	0	0	0	0	++	0	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	0

streptocoque modifié ; nous nous proposons de poursuivre ces expériences avec des souches différentes de streptocoques, car étant donné leur importance, nous nous garderons bien d'émettre pour l'instant une opinion ferme. Néanmoins, si l'on doit se rapporter aux quelques faits que nous avons pu observer, il semble qu'un streptocoque modifié est susceptible de déterminer l'apparition d'agglutinines spécifiques chez le lapin au même titre qu'un streptocoque scarlatineux, mais deux fois sur trois il nous a paru incapable de sécréter une toxine apte à produire une réaction de Dick ; il ne posséderait donc pas de pouvoir érythrogène et ne pourrait de ce fait être rangé dans le cadre du streptocoque scarlatineux. Il s'en rapprocherait néanmoins par de nombreux caractères et

l'hypothèse que tout se résumerait à une simple mutation de propriétés physico-chimiques produite par ensemencement dans des produits scarlatineux filtrés ne nous semble nullement démontrée.

Ces faits, que dans l'état actuel de nos connaissances nous ne saurions expliquer, n'en restent pas moins troublants. Sans vouloir encore préjuger du rôle qu'ils peuvent jouer dans l'étiologie de la scarlatine, il nous a paru intéressant de les rapporter, car ils paraissent liés à des problèmes de biologie générale dont ne sauraient se désintéresser ni la clinique, ni le laboratoire.

PORTÉE PRATIQUE DES EXPÉRIENCES

Des expériences que nous venons de relater, un fait pour le moment reste certain : des streptocoques banaux non agglutinés par les sérums de convalescents de scarlatine deviennent après culture dans des produits scarlatineux filtrés (urines, exsudats pharyngiens) agglutinés par les sérums de convalescents de scarlatine.

Ce phénomène qui apparaît dès les premiers jours de la scarlatine et qui, nous l'avons vu, peut être mis en évidence fort avant dans la maladie, peut-il servir au diagnostic de la scarlatine?

Nous le croyons, bien que les difficultés de technique en fassent un moyen de diagnostic d'exception, ne devant être employé que dans des cas bien particuliers.

Le plus souvent dans les formes typiques s'accompagnant d'angine, de desquamation de la langue, d'éruption, le diagnostic de la fièvre scarlatine est fort aisé et peut être affirmé par la clinique.

Lorsque le malade a une éruption atypique prêtant à discussion, notre méthode peut lever les doutes et permettre d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de scarlatine, mais chaque fois qu'il y a éruption, il est beaucoup plus simple et rapide de rechercher la réaction d'extinction de Schultz Charlton.

Mais l'éruption scarlatineuse, véritable signature de cette affection, n'est pas toujours constatée. Celle-ci peut être

très fugace, ne durer que quelques heures et par suite passer inaperçue.

D'autres fois, les malades sont amenés à l'hôpital au troisième, quatrième jour de la maladie, alors que l'éruption s'atténue ou même a complètement disparu.

Dans ces cas, les caractères de la langue joints à l'anamnèse permettent en général de porter un diagnostic rétrospectif; mais trop souvent celui-ci hésite et on se demande si l'on doit considérer le malade comme un scarlatineux, ce qui entraîne en plus d'un régime sévère un isolement prolongé.

Quelques auteurs avaient pensé que la réaction de Dick pouvait dans ces cas difficiles permettre d'étayer le diagnostic. Cette opinion ne saurait être retenue, car G.-F. et G.-H. Dick ont montré que dans 50 p. 100 des cas l'intradermo-réaction à la toxine scarlatineuse est négative dès le début de l'affection. Récemment, Debré et Lamy, constatant que dans 67 p. 100 des cas la réaction de Dick pratiquée chez des malades entre le premier et le cinquième jour de la maladie est absente, ont pu conclure que « la valeur de l'épreuve de Dick pour le diagnostic de la scarlatine est très faible, sinon nulle ».

La réaction de Dick ne pouvant être que d'un très faible secours, l'on conçoit qu'avant l'apparition de la desquamation le diagnostic reste hésitant, ce qui, nous l'avons vu, n'est pas sans présenter quelques ennuis pour le malade.

La recherche du phénomène de Cantacuzène pourra donc dans ces cas rendre le diagnostic plus précoce. L'observation que nous rapportons nous a permis d'en apprécier la valeur.

S.... (Gaston) (G. 1053), âgé de deux ans et demi, envoyé à l'hôpital des Enfants-Malades le 28 mai 1926 pour une scarlatine, est admis au pavillon de la scarlatine.

Le début a été brusque par céphalée, vomissements, frissons répétés, température à 39°5.

A l'examen, le troisième jour de la maladie, on ne constate vingt-quatre heures après son entrée aucune éruption ; mais la veille, au moment de son admission, il existait, aux dires de notre collègue de garde et de la suveillante, au niveau de l'abdomen et de la racine des cuisses, un érythème très discret du type scarlatiniforme, s'effaçant sous la pression des doigts. La langue est légèrement saburrale au centre, tendant à se dépouiller sur les bords.

La température est à 38°2, le pouls à 90 ; par ailleurs, l'examen complet du malade ne donnait aucun autre renseignement.

Le diagnostic d'angine s'imposait, mais s'agissait-il d'une angine érythémateuse simple ou d'une angine symptomatique d'une scarlatine ?

Le début brusque, les vomissements, l'angine jointe à l'éruption discrète décrite par les parents et constatée à son entrée devaient certes faire songer à la scarlatine.

Aussi, le diagnostic de scarlatine fut accepté et l'enfant laissé en salle commune.

Or, chez ce malade, ses urines filtrées prélevées le 29 septembre (quatrième jour de la maladie) ne possédaient aucun pouvoir modificateur ; le streptocoque CII, après vingt-quatre heures de culture dans ce filtrat d'urine, ne fut nullement agglutiné par le sérum S. 2.

L'examen fut répété une seconde fois avec les urines prélevées le 3 juin (neuvième jour de la maladie). Les mêmes résultats négatifs furent observés.

Le 5 juin, une élévation de la température, et le lendemain, l'apparition d'un érythème scarlatiniforme typique venaient donner la clef de ces résultats qui nous semblaient contradictoires. Cet enfant avait été admis pour une angine banale au pavillon de la scarlatine et venait seulement de contracter cette maladie.

Le jour même où l'éruption scarlatiniforme apparut, nous fîmes un nouveau prélèvement d'urine, et cette fois nous pûmes constater que les filtrats d'urines modifiaient spécifiquement l'agglutinabilité des streptocoques banaux.

La recherche du phénomène de Cantacuzène avait donc permis dans ce cas de redresser un diagnostic manifestement erroné.

OBSERVATIONS RÉSUMÉES DES SCARLATINEUX DONT LES SÉRUMS SERVIRENT A NOS AGGLUTINATIONS

OBSERVATION I (sérum 1).

G. 1019.

T... (René), dix ans.

Scarlatine bénigne. Angine érythémateuse discrète.

Erythème de moyenne intensité.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 25 mai 1926 (vingt-neuvième jour de la maladie).

Prise de sang le 4 juin 1926 (trente-neuvième jour de la maladie).

OBSERVATION II (sérum 2).

G. 1011.

W... (René), douze ans.

Scarlatine intensité moyenne. Angine érythémato-pultacée, éruption intense.

Température aux environs de 39° pendant cinq jours.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 25 mai 1926 (trente-cinquième jour de la maladie).

OBSERVATION III (sérum 3).

G. 1032.

M... (Maud), onze ans.

Scarlatine bénigne. Eruption et angine discrètes.

Réaction fébrile légère.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 25 mai 1926 (dix-septième jour de la maladie).
Prise de sang le 2 juin 1926 (vingt-quatrième jour de la maladie).

OBSERVATION IV (sérum 4).

G. 1024.

D... (Julien), sept ans et demi.

Scarlatine bénigne. Eruption et angine discrètes.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 2 juin 1926 (vingt-neuvième jour de la maladie).

OBSERVATION V (sérum 5).

G. 1037.

M... (Jean-César), onze ans et demi.

Scarlatine très grave (deux sœurs mortes de scarlatine en quarante-huit heures, quelques jours avant son entrée).

Asthénie profonde, température à 39°5-40° pendant quatre jours. Eruption généralisée très intense, amygdales tuméfiées rouges recouvertes de pus. Rhino-pharynx encombré de mucosités. Albumine dans les urines.

Chute progressive de la température à partir du cinquième jour avec un crochet à 40° le douzième jour de la maladie traduisant une inflammation des ganglions sous-maxillaires droits.

Convalescence longue compliquée d'une néphrite chlorurémique ayant guéri en huit jours.

Prise de sang le 4 juin 1926 (dix-huitième jour de la maladie avant la néphrite).

Prise de sang le 22 juin 1926 (trente-sixième jour de la maladie, après la néphrite).

OBSERVATION VI (sérum 6).

G. 1029.

V... (Guillaume), onze ans et demi.

Scarlatine bénigne, angine érythémateuse simple, éruption discrète.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 4 juin 1926 (vingt-quatrième jour de la maladie).

OBSERVATION VII (sérum 7).

G. 1040.

R... (Yvonne).

Scarlatine d'intensité moyenne, angine érythémato-pultacée.

Eruption nette.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 4 juin 1926 (dix-huitième jour de la maladie).

OBSERVATION VIII (sérum 8).

G. 1042.

B... (René).

Scarlatine bénigne, angine, éruption discrète.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 2 juin 1926 (dixième jour de la maladie).

Prise de sang le 22 juin 1926 (trentième jour de la maladie).

OBSERVATION IX (sérum 9).

G. 1147.

L... (Marcel), treize ans.

Scarlatine à intensité moyenne, angine rouge, forte éruption.

Température subfébrile pendant une dizaine de jours, traduisant un certain degré d'affection naso-pharyngienne.

Guérison sans complication.

Prise de sang 3 septembre 1926 (trentième jour de la maladie).

OBSERVATION X (sérum 10).

G. 1142.

M... (Daniel), onze ans.

Scarlatine sérieuse, asthénie, température à 39°, grosse angine érythémateuse, éruption étendue et intense, naso-pharynx très infecté.

Le neuvième jour de la maladie, la température remonte à 39°, les ganglions sous-maxillaires deviennent gros et douloureux. Albumine dans les urines.

Tous ces accidents cèdent en quelques jours.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 3 septembre 1926 (trente-cinquième jour de la maladie).

OBSERVATION XI (sérum 11).

G. 1175.

R... (Lucien), six ans.

Scarlatine bénigne, angine érythémateuse simple, éruption discrète.

Guérison sans complication.

Prise de sang le 17 septembre 1926 (huitième jour de la maladie).

Prise de sang le 23 septembre 1926 (quatorzième jour de la maladie).

Prise de sang le 2 octobre 1926 (vingt-troisième jour de la maladie).

**RÉSUMÉS DES OBSERVATIONS DES MALADES
DONT LE POUVOIR MODIFICATEUR
DES EXSUDATS PHARYNGIENS OU DES URINES
A ÉTÉ RECHERCHÉ**

MALADE I.

HP.

M..., vingt-sept ans.

Scarlatine sérieuse, grosse angine érythémateuse, éruption intense, infection rhino-pharyngienne, température élevée.

Guérison sans complication.

Ensemencement de la gorge le 29 mars 1926 (quatrième jour de la maladie).

Ensemencement de la gorge le 1^{er} avril 1926 (septième jour de la maladie).

MALADE II.

G. 1051.

N..., dix ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, grosse angine avec des points blancs sur les amygdales, éruption bien sortie. Otite double au cours de la convalescence.

Prélèvements :

Exsudat pharyngien, urine le 27 mai (deuxième jour de la scarlatine).

Exsudat pharyngien, urine le 30 mai (cinquième jour de la scarlatine).

Exsudat pharyngien, urine le 30 mai (cinquième jour de la scarlatine).

Exsudat pharyngien, urine le 2 juin (huitième jour de la scarlatine).

Exsudat pharyngien, urine le 6 juin (douzième jour de la scarlatine).

Exsudat pharyngien, urine le 11 juin (dix-septième jour de la scarlatine).

Urine le 19 juin (vingt-cinquième jour de la scarlatine).

Urine le 2 juillet (trente-huitième jour de la scarlatine).

Ensemencement de la gorge : 27 mai (deuxième jour de la maladie).

MALADE III.

G. 1054.

E... (Raymond), quatre ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, angine érythémato-pultacée, éruption marquée.

La température qui, le cinquième jour, est tombée à 37°5, remonte à 39°, les ganglions sous-maxillaires gauches sont empâtés et douloureux. La température remonte progressivement, en cinq à six jours, à la normale.

Evolution entrecoupée de quelques crochets de température en rapport avec des poussées d'inflammation ganglionnaire.

Prélèvements d'urine et d'exsudat pharyngien le 28 mai 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE IV.

G. 1064.

D... (Marcel), onze ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, éruption mal sortie, grosse angine rouge, guérison sans complication.

Prélèvement d'urine, d'exsudat pharyngien et ensemencement de la gorge le 2 juin 1926 (troisième jour de la maladie).

MALADE V.

G. 1063.

V... (Yvonné), sept ans et demi.

Scarlatine d'intensité moyenne, angine sérieuse, éruption forte.

Menace de bubon sous-maxillaire droit le seizième jour de la maladie.

Prélèvement d'urine le 2 juin 1926 (deuxième jour de la scarlatine).

MALADE VI.

G. 1060.

A... (Paulette), six ans.

Scarlatine très grave, début par vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Le diagnostic hésite jusqu'au troisième jour, date d'apparition de l'éruption. Angine discrète, éruption très intense. Asthénie profonde. Albumine dans les urines.

La température reste aux environs de 39° pendant dix jours, puis remonte et dépasse 40°, en même temps une varicelle se déclare.

Les parents emmènent leur enfant sur leur demande.

Prélèvements d'urine, d'exsudat pharyngien et ensemencement de la gorge le 2 juin (troisième jour de la scarlatine).

MALADE VII.

G. 1067.

C... (André), quatorze ans.

Scarlatine intensité moyenne. Angine érythémato-pultacée.

Eruption généralisée.

Guérison sans complication.

Prélèvements d'urine, d'exsudat pharyngien et ensemencement de la gorge le 3 juin 1926 (deuxième jour de la scarlatine).

MALADE VIII.

G. 1071.

B... (André), huit ans.

Scarlatine bénigne, angine et éruption discrètes. Guérison sans complication.

Prélèvements d'urine, d'exsudat pharyngien le 4 juin (troisième jour de la maladie).

MALADE IX.

G. 1070.

O... (Maurice).

Scarlatine très bénigne. Simple rougeur discrète du fond de la gorge. Eruption localisée à l'abdomen et à la racine des cuisses.

Au vingt-cinquième jour, crochet de température à 40°, coïncidant avec l'apparition d'une angine érythémateuse.

Prélèvements d'exsudat pharyngien le 4 juin (troisième jour de la maladie).

Ensemencement de la gorge le 4 juin.

MALADE X.

HP.

P..., vingt-quatre ans.

Scarlatine de moyenne intensité, grosse angine rouge, éruption typique.

Guérison sans complication.

Prélèvements d'urine et ensemencement de la gorge le 11 juin 1926 (troisième jour de la scarlatine).

MALADE XI.

G. 1081.

P... (Georgette), onze ans et demi.

Scarlatine bénigne, érythème généralisé mais discret, angine rouge très légère, guérison sans complication.

Prélèvements d'exsudat pharyngien et d'urine le 15 juin 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE XII.

G. 1083.

D... (André), treize ans.

Scarlatine bénigne, angine et éruption discrète. Guérison sans complication.

Prélèvements d'exsudat pharyngien, d'urine et ensemencement de la gorge le 15 juin 1926 (deuxième jour de la maladie).

MALADE XIII.

G. 1076.

R... (Camille), onze ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, érythème généralisé bien sorti, angine érythémato-pultacée, guérison sans complication.

Prélèvements des urines, d'exsudat pharyngien le 15 juin 1926 (neuvième jour de la maladie).

MALADE XIV.

G. 1085.

L... (Madeleine), huit ans et demi.

Scarlatine très bénigne, apyrexie complète, érythème très discret, angine rouge légère, guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 19 juin (deuxième jour de la scarlatine).

MALADE XV.

G. 1086.

T... (Madeleine), douze ans et demi.

Scarlatine bénigne, éruption et angine rouge typiques. Bon état général, fièvre à 38°.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 19 juin (deuxième jour de la maladie).

MALADE XVI.

G. 1089.

M... (Jeanne), six ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, érythème généralisé. Amygdales rouges tuméfiées recouvertes de pus. Traces d'albumine dans les urines. Température à 39°.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 22 juin 1922 (deuxième jour de la maladie).

MALADE XVII.

G. 1087.

V... (Ida), huit ans.

Scarlatine de moyenne intensité, éruption et angine typiques, rhino-pharynx encombré de mucosités.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 22 juin 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE XVIII.

G. 1096.

P... (Zélie), onze ans et demi.

Scarlatine bénigne, angine et éruption discrètes. Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 28 juin (quatrième jour de la maladie).

MALADE XIX.

G. 1092.

P... (René), six ans.

Scarlatine grave, asthénie profonde, température à 40°. éruption mal sortie. Grosse angine rouge, albumine dans les urines.

La température tombe progressivement en lysis, mais n'atteint 37°5 que le quinzième jour de la maladie.

Le dix-huitième jour, reprise de la température marquant le début d'un bubon sous-maxillaire droit.

Incision du bubon, chute de la température.

Convalescence longue.

Prélèvement d'urine le 28 juin (quatrième jour de la maladie).

MALADE XX.

G. 1095.

L... (Charles), sept ans.

Scarlatine d'intensité moyenne contractée au décours d'une varicelle, angine bénigne, érythème bien sorti. Au cours de sa

convalescence fait une otite droite qui contracte successivement rougeole et une angine diphthérique.

Prélèvement d'urine le 28 juin (deuxième jour de la maladie).

MALADE XXI.

G. 1097.

H... (Yvonne), six ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, angine et éruption typiques.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 28 juin 1926 (deuxième jour de la maladie).

MALADE XXII.

G. 1105.

S... (Madeleine), quinze ans.

Scarlatine bénigne, angine et éruption discrètes.

Arthralgie légère, au niveau de la tibio-tarsienne droite.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 1^{er} juillet 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE XXIII.

G. 1104.

S... (Jean), huit ans.

Scarlatine très bénigne, apyrexie presque complète, éruption discrète, angine rouge simple.

Guérison sans complication.

Prélèvements d'exsudat pharyngien et d'urine le 1^{er} juillet 1926 (deuxième jour de la maladie).

MALADE XXIV.

G. 1173.

L... (Jeanne), trois ans.

Scarlatine bénigne, angine et éruption typiques. Otite droite au cours de la convalescence.

Prélèvements :

Urine et exsudat pharyngien, 8 septembre (premier jour de la maladie).

Urine et exsudat pharyngien, 10 septembre (cinquième jour de la maladie).

Urine et exsudat pharyngien, 22 septembre (vingtième jour de la maladie).

Urine, 14 octobre (trente-septième jour de la maladie).

MALADE XXV.

IIP.

T..., vingt-huit ans.

Scarlatine de moyenne intensité, éruption bien sortie. Angine érythémato-pultacée s'accompagnant d'une grosse adénopathie maxillaire.

Guérison sans complication.

Prélèvements :

Urine le 21 septembre 1926 (deuxième jour de la maladie).

Urine le 28 septembre 1926 (neuvième jour de la maladie).

Urine le 3 octobre 1926 (seizième jour de la maladie).

Urine le 15 octobre 1926 (vingt-sixième jour de la maladie).

Urine le 29 octobre 1926 (quarantième jour de la maladie).

MALADE XXVI.

G. 1184.

T... (Simone), six ans.

Scarlatine bénigne, éruption et angine discrètes.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 6 octobre 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE XXVII.

G. 1182.

L... (Augustine).

Scarlatine bénigne, éruption généralisée bien sortie, angine discrète, guérison sans complication.

Prélèvement le 3 octobre 1926 (quatrième jour de la maladie).

MALADE XXVIII.

G. 1189.

B... (Marcelle), huit ans.

Scarlatine bénigne, angine et éruption légères.

Guérison sans complication.

Prélèvements d'urine et d'exsudat pharyngien le 13 octobre 1926 (troisième jour de la maladie).

MALADE XXIX.

HP.

S... (Albert), vingt-trois ans.

Scarlatine d'intensité moyenne, grosse angine rouge, éruption intense.

Guérison sans complication.

Prélèvement des urines le 24 octobre 1926 (troisième jour de la maladie).

MALADE XXX.

HP.

B... (Paul-Louis), seize ans.

Scarlatine, bénigne, éruption et angine discrètes.

Guérison sans complication.

Prélèvements d'urine le 24 octobre 1926 (deuxième jour de la scarlatine).

MALADE XXXI.

HP.

F... (Victor), dix-huit ans,

Scarlatine sérieuse, forte angine érythémato-pultacée, adénopathie volumineuse, éruption intense, température à 40° pendant quatre à cinq jours.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 4 février 1926.

MALADE XXXII.

HP.

N... (Marie), vingt-deux ans.

Scarlatine grave, prostration profonde, température à 40°, grosse angine érythémateuse, rhinite purulente, éruption astacôide, albumine dans les urines.

Guérison sans complication.

Prélèvement d'urine le 15 avril 1927.

**RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS DES TYPHIQUES
DONT LE POUVOIR MODIFICATEUR DES URINES
A ÉTÉ RECHERCHÉ**

MALADE T I.

HP.

D..., treize ans.

Typhoïde d'intensité moyenne.

Hémoculture positive : Eberth.

Séro-diagnostic : positif, Eberth 1/200; para A, 0; para B, 1/50.

Prélèvement des urines le 28 août 1926 (sixième jour de la maladie).

Prélèvement des urines le 3 septembre 1926 (douzième jour de la maladie).

MALADE T II.

HP.

M..., vingt-quatre ans.

Typhoïde d'intensité moyenne.

Hémoculture positive : Eberth.

Prélèvement des urines le 12 septembre 1926 (neuvième jour de la maladie).

**RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS DE ROUGEOLEUX
DONT LE POUVOIR MODIFICATEUR DES URINES
A ÉTÉ RECHERCHÉ**

MALADE R I.

S... (Jacques), quatre ans.

Rougeole de moyenne intensité.

Prélèvement des urines le 5 octobre 1926 (premier jour de l'éruption).

MALADE R II.

T... (Georgette), cinq ans et demi.

Rougeole bénigne.

Prélèvement des urines le 7 octobre 1926 (deuxième jour de l'éruption).

MALADE R III.

M... (Paul), trois ans.

Rougeole grave.

Prélèvement des urines le 15 octobre 1926 (deuxième jour de l'éruption).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il ressort de cet exposé que :

1° Les sérums de convalescent de scarlatine prélevés après le dixième jour de la maladie agglutinent dans 100 p. 100 des cas le streptocoque souche Dick à des taux élevés, 1/1.500, 1/2.000.

Les sérums provenant de malades dont la scarlatine date de moins de dix jours ne possèdent pas de propriétés agglutinantes pour le streptocoque de Dick et sont incapables d'éteindre localement l'érythème scarlatiniforme ;

2° Seuls les streptocoques *hémolytiques* isolés de la gorge des scarlatineux sont agglutinés par le sérum de convalescent de scarlatine ;

3° Des streptocoques banaux, non agglutinés par le sérum de convalescent de scarlatine, ensemencés dans des produits scarlatineux filtrés (exsudat pharyngien, urine) prélevés à la période du début, acquièrent une propriété nouvelle les rendant agglutinables par le sérum de convalescent de scarlatine ;

4° Ce pouvoir modificateur peut manquer dans les filtrats d'exsudat pharyngien lorsqu'il s'agit d'une scarlatine fruste avec un minimum de signes pharyngiens ; il ne fait jamais défaut dans les filtrats d'urine ;

5° Des streptocoques non scarlatineux, ensemencés dans des filtrats de culture de streptocoques de Dick, ou dans des filtrats d'exsudat pharyngien ou d'urine de sujets sains,

n'ont jamais acquis la propriété d'être agglutiné par le sérum de convalescent de scarlatine ;

6° Le pouvoir modificateur disparaît très rapidement dans les filtrats d'exsudat pharyngien ; il persiste, au contraire, très longtemps (quarantième jour et peut-être plus) dans les filtrats d'urine ;

7° L'agglutinabilité acquise est héréditaire ;

8° Les agents physiques (froid, chaleur à 56° et à 100°, filtration sur noir animal) atténuent parfois, mais ne font pas disparaître, le pouvoir modificateur des produits scarlatineux filtrés ;

9° Non seulement les streptocoques, mais encore d'autres germes (staphylocoques, pseudo-diphthériques, Eberth) acquièrent, si on les cultive dans les filtrats d'urine ou d'exsudat pharyngien scarlatineux une propriété nouvelle qui les rend agglutinables par le sérum de convalescent de scarlatine. L'agglutinabilité acquise pour ces germes semble toutefois moins constante et moins persistante que pour le streptocoque. Elle tend à disparaître après deux ou trois passages sur gélose ;

10° Ce phénomène est propre à la scarlatine. En aucun cas, les microbesensemencés dans des urines filtrées de typhiques ou de rougeoleux n'ont acquis la propriété d'être agglutinés par des sérums homologues ;

11° Il semble qu'un produit absorbable, spécifique, se fixe sur les germes éprouvés et d'une façon particulièrement élective sur le streptocoque ;

12° Ce phénomène, que nous n'avons pu mettre en évidence que dans la scarlatine, ne nous paraît pas devoir être assimilé à une simple « action d'entraînement », car les germes éprouvés ont acquis des propriétés actives contrairement à ce qui se produit dans les expériences d'entraînement où les germes passent de l'activité à l'inertie ;

13° Un lapin ayant reçu 12 injections d'un vaccin préparé avec un streptocoque modifié a présenté dans son sérum des agglutinines pour un streptococcus scarlatinæ ; aussi, le streptocoque, jusqu'à un certain point, pourrait-il être considéré comme le simple vecteur d'un produit inconnu qui jouerait un rôle primordial dans l'étiologie de la scarlatine. Cependant, un streptocoque modifié ne saurait être assimilé entièrement au streptococcus scarlatinæ : le streptocoque modifié paraissant être dépourvu du pouvoir érythrogène comme tendent à le montrer les quelques expériences que nous avons rapportées ;

14° L'action modificatrice des produits scarlatineux filtrés est susceptible dans certaines formes atypiques de scarlatine de fournir de précieux renseignements diagnostiques.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

PIERRE NOBÉCOURT.

Vu : *Le Doyen,*

H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMQUIST (E.) : Investigations in bacterial hybrids. *The Journ. of Infect. Diseases*, **35**, 1924, p. 341.
- BASILEWSKI et SELIKINE : Contribution à l'étude de l'agglutination des streptocoques de la scarlatine. *Journ. Microbiol.*, **3**, 1926, p. 34.
- BERGÉ : Pathogénie de la scarlatine. *Thèse de Paris*, 1895.
- BESREDKA : Existe-t-il un ou plusieurs streptocoques (R. G.)? *Bull. Inst. Pasteur*, 1904, p. 657.
- BESREDKA et DOPTER : Contribution à l'étude du rôle des streptocoques au cours de la scarlatine. *Ann. de l'Institut Pasteur*, **18**, 1904, p. 373.
- BLISS (W. P.) : A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, mai 1920, p. 173-176.
- BONCIU (O.) : Sur la fréquence et les caractères de spécificité des streptocoques hémolytiques isolés chez les scarlatineux. *Soc. roum. Biologie* in *C. R. Soc. de Biologie*, **93**, 1923, p. 72.
- BRANCH (C. E.) et EDWARDS (F. S.) : The relation of Dick's test to scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, **82**, 19 avril 1924, p. 1260.
- BROKMAN, HIRSZFELD MAYZNER et PRZESNYCKI : Recherches sur la pathogénie de la scarlatine. *Soc. polonaise Biologie* in *C. R. Soc. de Biologie*, **93**, p. 946.
- BURNET (Et.) : Action d'entraînement entre races et espèces microbiennes. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, **14**, n° 4, décembre 1925, p. 384.
- CANTACUZÈNE (J.) et BONCIU (O.) : Modifications subies par des streptocoques d'origine non scarlatineuse au contact de produits scarlatineux filtrés. *C. R. Acad. des Sciences*, **182**, 1926, p. 1185.

- CASTELLANI (A.) : Biochemical characters of certain bacterial when living in Association and When living separately. *British med. Journ.*, 24 octobre 1925, p. 734.
- DEBRÉ (R.) : La réaction de Dick et l'immunisation active contre la scarlatine. *Presse Médicale*, 18 mars 1925.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.) et BONNET (H.) : Notre expérience sur la réaction de Dick et sa valeur au point de vue de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. *Bull. et Mém. Soc. médicale des Hôp. de Paris*, 19 mars 1926, p. 476.
- DEBRÉ (R.) et LAMY (M.) : L'épreuve de Dick au cours de la scarlatine. Virage de la réaction, établissement de l'immunité. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 96, 1927, p. 764.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : Experimental inoculation in scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 77, 3 septembre 1921, p. 782.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : Experimental scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 81, 6 octobre 1923, p. 1166.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : The etiology of scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 82, 26 janvier 1924, p. 301.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : Scarlet fever toxin in preventive immunisation. *Journ. Am. Med. Ass.*, 82, 16 février 1924, p. 544.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : A skin test fort susceptibility to scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 82, 26 janvier 1924, p. 265.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : The prevention of scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 83-84, 22 juillet 1924.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : A scarlet fever antitoxin. *Journ. Am. Med. Ass.*, 82, 19 avril 1924, p. 1246.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : A method of recognizing scarlet fever streptococci. *Journ. Am. Med. Ass.*, 84, 14 mars 1925, p. 802.
- DICK (G.-F.) et DICK (G.-H.) : Results with the skin test for susceptibility to scarlet fever. Preventive immunization with scarlet fever toxin. *Journ. Am. Med. Ass.*, 84, 14 mars 1925, p. 1477.
- DICK (G.-H.) : Resume of the litterature on scarlet fever. *Amer. Journ. of Diseas. of Child.*, 28, n° 4, 1924, p. 484.
- DOCHEZ (A.-R.), AVERY (O.-T.) et LANCEFIELD (R.-C.) : Studies in the biology of streptococcus. *Journ. of exp. Med.*, 30, n° 1, juillet 1919.
- DOCHEZ (A.-R.) et BLISS (W. P.) : Biologic study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 74, 5 juin 1920, p. 1600.

- DOGHEZ et SHERMAN : The signification of streptococcus hemolyticus in scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, **82**, 16 février 1924, p. 542.
- DOGHEZ : Relationship of streptococcus hemolyticus to scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, **82**, 17 mars 1924, p. 1641.
- DURAND et SEDALLIAN (P.) : Classification sérologique des streptocoques hémolytiques. *Arch. Institut Pasteur de Tunis*, **14**, n° 1, janvier 1925, p. 1.
- FRANKLIN, STEVENS, DOGHEZ : Studies on the biology of streptococcus. *Journ. of experim. Med.*, **44**, n° 4, 1926.
- HEROLD et TUNNICLIFF : Specific streptococcus agglutinine in concentrated scarlatinal fever. *Journ. Infect. Dis.*, **34**, mars 1924, p. 209.
- KUHN et WOITHE : *Mediz. Klinik*, 1909.
- MANOLIU (E.) : Fréquence du streptocoque hémolytique dans l'angine scarlatineuse. *Soc. roumaine Biologie in C. R. Soc. de Biologie*, **95**, 1926, p. 424.
- MARTIN (René) et LAFFAILLE (A.) : Action de produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux et divers autres microbes par le sérum des convalescents de scarlatine. *C. R. de la Soc. de Biologie*, **95**, 1926, p. 284.
- MOSER : *Wiener klin. Woch.*, n° 41, 9 octobre 1902, p. 1033.
- NICOLLE (Ch.), CONSEIL (E.) et DURAND (P.) : L'agent de la scarlatine. *C. R. Acad. des Sciences*, **182**, n° 17, 26 avril 1926, p. 1002.
- NICOLLE (Ch.), CONSEIL (E.) et DURAND (P.) : Recherches expérimentales sur la scarlatine. *Arch. Institut Pasteur de Tunis*, **15**, septembre 1926, p. 229.
- OTTO et SUKIENNIKOVA : Bakteriophages Lysin und Paraagglutination. *Zeitschr. f. Hyg.*, **101**, 1923, p. 119.
- PARAF : Recherche sur la toxine streptococcique et la réaction de Dick. *Bull et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, **49**, n° 1, 18 mars 1925.
- PARAF : La réaction de Dick au cours de la rougeole. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 19 mars 1926.
- PARAF : Notion nouvelle sur la scarlatine. *Bull. Medical*, août 1923, p. 945-947.

- RAMSINE (S.) : Sur les formes filtrables des streptocoques et la nature de la toxine de Dick. *C. R. Soc. de Biologie*, **94**, 1926, p. 1010.
- SCHULTZ et CHARLTON : *Zeitschr. f. Kinderh.*, **17**, 1918, p. 328.
- STEVENS (F.-A.) et DOCHEZ (A.-R.) : Studies on the biology of streptococcus III. Agglutination and absorption of agglutinin with streptococcus scarlatinæ. *Journ. of exp. Med.*, **40**, août 1924, p. 253.
- STEVENS (F.-A.) et DOCHEZ (A.-R.) : Studies in the biology of streptococcus IV, the occurrence of streptococcus scarlatinæ in convalescence and in the complication of scarlet fever. *Journ. of exp. Med.*, **40**, octobre 1924, p. 493.
- THOMSON : Researches on the etiology of scarlet fever. *Ann. « Pickers Thomson » research laboratory*, **1**, juillet 1924, p. 115.
- TUNNICLIFF : Specific nature of the hemolytic streptococcus of scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, **74**, 15 mai 1920, p. 1386.
- TUNNICLIFF : The identification of the streptococcus of scarlet fever. *Journ. Am. Med. Ass.*, 28 août 1926, p. 625.
- VAN DE VELDE : *Arch. de Méd. exp.*, 1897, p. 835.
- ZINGHER (A.) : The Dick test in normal persons and in acute and convalescent cases of scarlet fever. Immunity result with scarlet fever toxin. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1924.
- ZINGHER : Further studies with the Dick test and active immunization with scarlet fever streptococcus toxin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **21**, mars 1924, p. 508.
- ZOELLER (Chr.) : La toxine streptococcique et la réaction de Dick. Leurs rapports avec la scarlatine. *Paris Médical*, juin 1925.
- ZOELLER : (Chr.) La réceptivité et l'immunité à la scarlatine. L'intradermo-réaction à la toxine streptococcique de Dick. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **12** décembre 1924, p. 1696.
- ZOELLER : La vaccination au moyen de la toxine streptococcique de Dick. Vaccinations antitoxiques simultanées. *C. R. Soc. de Biologie*, **92**, 1925, p. 242.
- ZOELLER et MEERSMAN : Le phénomène d'agglutinabilité transmissible. *C. R. de la Soc. de Biologie*, **96**, 27 mars 1927, p. 760.

